



HAL
open science

L'infection herpétique : état actuel des connaissances, innovation thérapeutique et conseils à l'officine

Juliette Roulleau

► **To cite this version:**

Juliette Roulleau. L'infection herpétique : état actuel des connaissances, innovation thérapeutique et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01063092

HAL Id: dumas-01063092

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063092v1>

Submitted on 11 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
2014

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 2014

Par

Juliette ROULLEAU

Née le 17/09/1986 à Evreux

L'infection herpétique : état actuel des
connaissances, innovation thérapeutique et
conseils à l'officine

Président du jury : CAPRON Roland, MCU, PU-PH

Membres du jury : BOUNOURE Frédéric, MCU

COUDEL Flore, Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes parents, car ils sont à l'origine de cette aventure.

C'est vous qui m'avez permis de réaliser mes études et c'est grâce à vous que je peux m'épanouir aujourd'hui.

Merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue pendant ces longues années.

Un grand merci à mon chéri qui m'a aidé à trouver la motivation pour terminer ce travail, et qui a cru en moi, c'est grâce à toi et avec toi que je tourne une page mon cher Seb.

Merci à ma chère Flore, la première amie que j'ai rencontrée à l'Université, avec qui j'ai passé de très belles années et qui est présente aujourd'hui pour la finalisation de ces années d'études.

Une pensée à toutes mes amies de fac avec qui j'ai passé de très bons moments : Amandine, Anaïs, Amélie, Claire, et Clémence ma binôme de TP.

Un très grand merci, bien sûr à mon Président de Jury, Mr Capron, qui m'a inspirée pour mon sujet et qui a toujours été disponible pour me conseiller.

Merci à Mr Bounoure de faire partie de mon jury et de porter un intérêt à mon travail.

Merci à l'équipe de PEB de la bibliothèque, notamment à Mme Denis-Raibaud pour son aide précieuse dans mes recherches.

Merci enfin à tous les gens qui m'ont soutenue pendant ces années et qui ont cru en moi, même si la patience aura été de mise pour cette ultime étape...

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen m'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse.

Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
 Professeur Benoit VEBER
 Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean DOUCET	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>urnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr François TRON (<i>urnombre</i>)	UFR	Immunologie

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** Physiologie (ADEN)

Mme Su **RUAN** Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine **OVRARD-PASCAUD** Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER** Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Table des matières

Introduction.....	1
Partie I : Le Virus Herpès Simplex.....	2
1 Classification.....	2
2 Structure des virus HSV	4
3 Le cycle de réplication virale	6
3.1 La phase d'adsorption et de pénétration.....	6
3.2 La phase de décapsidation	7
3.3 La phase de réplication.....	7
3.4 La phase d'enveloppement et de libération des virions	9
4 Physiopathologie	10
4.1 Primoinfection.....	10
4.2 Infection latente.....	10
4.3 Réactivation virale.....	11
5 Epidémiologie.....	12
6 Tableaux cliniques	13
6.1 Herpès oro-facial	13
6.1.1 Primo infection	13
6.1.2 Réactivation.....	14
6.2 Herpès génital	15
6.3 Infection cutanée	16
6.4 Formes compliquées	17
6.4.1 Atteintes oculaires.....	17
6.4.2 Méningite et encéphalite herpétique	18
6.4.3 Chez le sujet immunodéprimé	19
6.4.4 Erythème polymorphe récurrent	19
6.4.5 Syndrome de Kaposi-Juliusberg.....	20
6.4.6 Cas de Paralysie des dilatateurs de la glotte	20
6.5 Infections herpétiques chez la femme enceinte	21
6.5.1 Prise en charge de la femme enceinte	21
6.6 Herpes néonatal	24
6.6.1 Contamination.....	24

6.6.2	Les différentes formes d'herpès néonatal	25
7	Diagnostic biologique	26
7.1	Prélèvement	26
7.2	Techniques de diagnostic direct.....	27
7.2.1	Détection des antigènes.....	27
7.2.2	Détection du génome viral (PCR)	28
7.2.3	Culture cellulaire	28
7.2.4	Cytodiagnostic de Tzanck	29
7.3	Technique de diagnostic indirect : Séroconversion, détection d'anticorps.....	29
Partie II : Traitements, conseils à l'officine et prévention		30
8	Traitements	30
8.1	Aciclovir	30
8.1.1	Structure.....	30
8.1.2	Mécanisme d'action	31
8.1.3	Spectre.....	32
8.1.4	Pharmacocinétique.....	33
8.1.5	Indications	33
8.1.6	Effets indésirables	36
8.1.7	Résistance virale.....	37
8.2	Autres molécules disponibles.....	38
8.2.1	Famciclovir.....	38
8.2.2	Ganciclovir	39
8.3	Traitements alternatifs à une résistance à l'ACV	40
8.3.1	Foscarnet (PFA).....	40
8.3.2	Cidofovir	41
8.4	Autres traitements disponibles à l'officine	42
8.4.1	Huiles essentielles	42
8.4.2	Homéopathie.....	44
8.4.3	Phytothérapie.....	45
8.4.4	Spécialités.....	48
9	Conseils à l'officine	51
9.1	Conseils face à un patient atteint d'herpès labial.....	51
9.1.1	Conseils à apporter à une demande spontanée au comptoir.....	51
9.1.2	Conseils face à un patient présentant une prescription	53

9.2	Précautions chez le nouveau-né	54
9.3	Conseils face à un patient atteint d'herpès génital.....	54
9.4	Conseils face à un patient présentant un herpès oculaire.....	56
9.5	Prise en charge psychologique du patient	57
9.6	Conseils de prévention	58
Partie III : Innovation thérapeutique, vers une nouvelle classe d'antiviraux.....		60
10	Les inhibiteurs de l'hélicase primase : Présentation	60
10.1	Structure.....	60
10.2	Mécanisme d'action	60
11	Etudes de l'amenamévir (ASP2151)	63
11.1	Etudes d'efficacité	63
11.1.1	Effet de l'amenamévir sur un modèle d'herpès génital chez le cochon d'Inde	63
11.1.2	Efficacité de l'amenamévir dans le traitement de la kératite herpétique chez la souris 65	
11.1.3	Action de l'amenamévir sur un virus herpès simplex isolé d'herpès génital	68
11.1.4	Activité antivirale de l'amenamévir sur HSV-1, HSV-2 et VZV.....	70
11.2	Etude pharmacocinétique de l'amenamévir	72
11.3	Etude des résistances virales à l'amenamévir.....	74
11.3.1	Caractérisation des résistances virales de l'herpès à l'amenamévir.....	74
11.4	Etude de la synergie d'activité amenamévir + analogue nucléosidique	76
11.4.1	Activité synergique de l'amenamévir avec les analogues nucléosidiques chez HSV-1, HSV-2 et VZV.....	76
11.5	Etudes sur des virus résistants à l'aciclovir	79
11.5.1	Efficacité de l'amenamévir sur des HSV-2 TK déficients	79
12	Etudes du pritelivir	81
12.1	Sensibilité d'HSV-1 et HSV-2 isolés d'infections au pritelivir	81
12.2	Pritelivir dans l'infection à HSV-2	82
13	Perspectives d'avenir	86
Conclusion		89
Bibliographie.....		90

Introduction

Les infections induites par les virus herpès simplex (HSV) sont parmi les pathologies les plus fréquentes rencontrées chez les humains avec une estimation de séoprévalence d'au moins une des deux souches HSV-1 ou HSV-2 de 60 à 95% dans la population adulte. Même si ces virus sont étudiés depuis une époque antérieure à la Grèce Antique, ils restent encore insuffisamment diagnostiqués.

Ils sont principalement responsables d'infections muco-cutanées telles que l'herpès labial et l'herpès génital.

Les manifestations cliniques sont très variées, d'asymptomatiques jusqu'à occasionnellement des déficiences visuelles et des atteintes potentiellement mortelles essentiellement chez les nouveaux nés, les femmes enceintes et les immunodéprimés.

L'herpès génital est une des maladies sexuellement transmissibles les plus répandues.

D'énormes progrès ont été réalisés dans le traitement des symptômes mais il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant d'éradiquer le virus, et ainsi de limiter sa transmission et la progression des infections.

Le pharmacien d'officine a un rôle très important de conseil et de prévention.

En effet, après contamination, la récurrence des symptômes et la gravité des poussées devient un réel poison pour la vie des sujets atteints, qu'il s'agisse d'herpès labial ou génital.

L'aciclovir, traitement de choix des infections herpétiques aussi bien en prophylaxie qu'en curatif, voit l'émergence de virus résistants à son mécanisme d'action.

Une nouvelle classe d'antiviraux, les inhibiteurs de l'hélicase primase, représente un espoir dans l'évolution de traitements, elle échapperait aux résistances et permettrait de faire baisser la charge virale à un niveau indétectable, enravant ainsi la progression du virus.

Partie I : Le Virus Herpès Simplex

1 Classification

Selon l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), le virus Herpès Simplex (HSV) appartient à l'ordre des *Herpesvirales* qui compte non loin d'une centaine d'espèces d'*Herpesvirus* largement disséminés dans la nature. Seules neuf d'entre elles sont responsables d'infections herpétiques chez l'humain. Même si ces neuf virus partagent un certain nombre de similitudes (structure, génome, cycle de réplication, capacité à établir une latence), quelques critères permettent néanmoins de les différencier et donc de le répartir en trois sous-familles différentes :

- Les Alphaherpesvirinae : ils renferment le genre *Simplexvirus* (HSV-1 et HSV-2), et le *Varicellovirus* (virus Varicelle Zona ou HHV-3).

Ils ont été regroupés ainsi en raison de la variabilité des cellules qu'ils sont capables d'infecter, de leur cycle de réplication court, de leur rapidité de multiplication en culture cellulaire, de leur capacité à détruire les cellules qu'ils infectent et de leur faculté à établir une latence dans les ganglions sensitifs (Pellet *et al.*, 2007).

De façon schématique, HSV-1 est responsable des infections herpétiques de la partie supérieure du corps et HSV-2 des infections herpétiques de la partie inférieure du corps.

Quant au VZV, il est responsable de la varicelle et de ses réactivations sous forme de zona.

- Les Betaherpesvirinae : ils renferment le genre *Cytomegalovirus* (CMV ou HHV-5) et le genre *Roseolovirus* (HHV-6A, HHV-6B et HHV-7). Le nombre de cellules qu'ils sont capables d'infecter est restreint, leur cycle de réplication est plus long et leur propagation en culture est lente. Les virus de ce groupe entraînent de manière caractéristique un élargissement des cellules infectées (cytomégalie). Ils établissent leur latence dans les glandes sécrétoires, les cellules lymphoréticulaires, rénales et d'autres tissus (Pellet *et al.*, 2007). Le CMV est une cause majeure de mortalité chez les personnes immunodéprimées, notamment les patients transplantés

d'organes ou de moelle osseuse (Boutolleau *et al.*, 2011). De plus, l'infection à CMV chez la femme enceinte constitue la principale cause infectieuse de malformation congénitale, de retard mental et de surdité.

HHV-6 et HHV-7 sont, quant à eux, responsables de la sixième maladie infantile, la roséole ou exanthème subit.

- Les gammaherpesvirinae : ils représentent le genre *Lymphocryptovirus* (HHV-4 ou EBV) et le genre *Rhadinovirus* (HHV-8 ou virus du sarcome de Kaposi). Les virus de cette dernière famille infectent surtout les lymphocytes B et les lymphocytes T et établissent leur latence dans les tissus lymphoïdes (Pellet *et al.*, 2007). Le virus Epstein Barr (EBV) est l'agent causal de la mononucléose infectieuse ou « maladie du baiser » et est impliqué dans des proliférations malignes comme le lymphome de Burkitt ou encore le carcinome du nasopharynx. HHV-8 quant à lui est responsable du sarcome de Kaposi, cancer observé chez les personnes infectées par le VIH (Mammette, 2002).

Classification des herpèsvirus humains

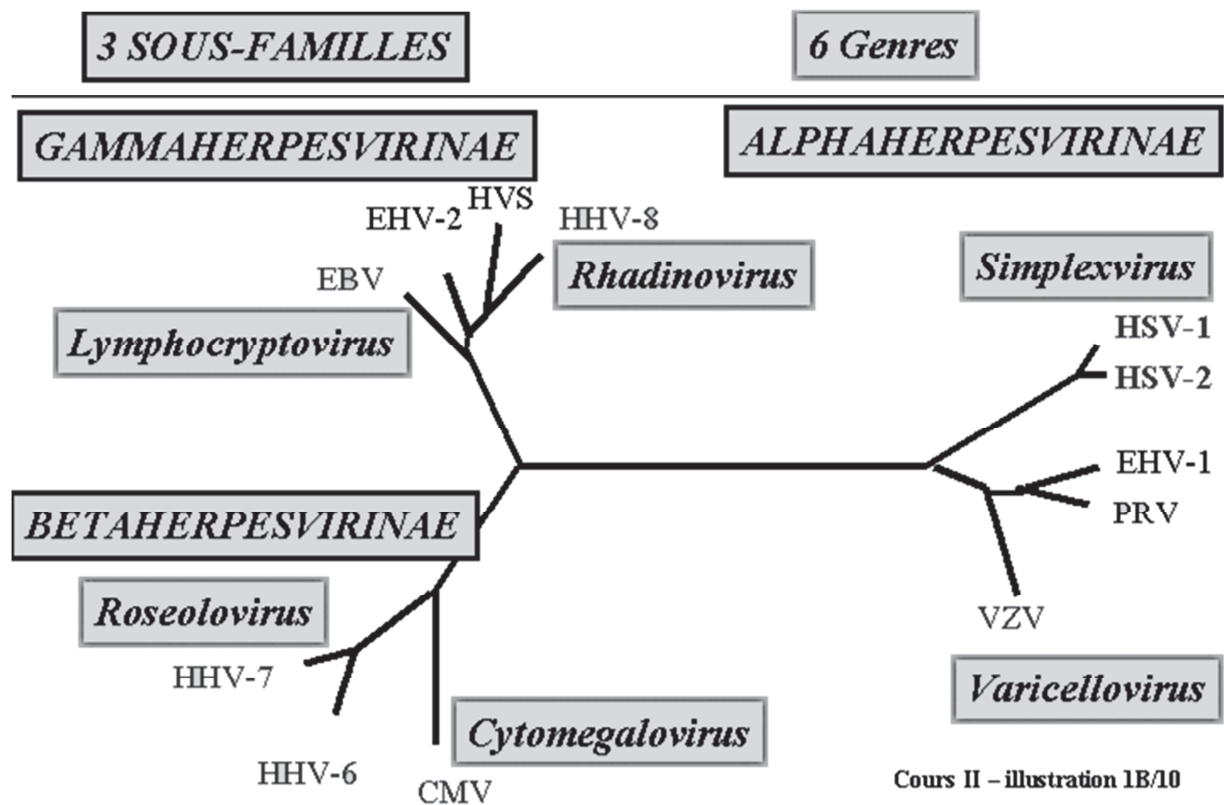


Figure 1 : Classification des *Herpesviridae*, famille de l'ordre des *Herpesvirales* (D'après ICTV, consulté le 10 Janvier 2014).

2 Structure des virus HSV

Il existe deux HSV : le type 1(HSV-1) et le type 2(HSV-2).

Les virions mesurent entre 150 et 200 nm de diamètre.

La capside du virus comprend 162 capsomères et est de structure cubique, elle mesure 100nm environ et renferme un long brin d'ADN bicaténaire linéaire de 152 kpb pour HSV-1 et 154 kpb pour HSV-2(Van Lint *et al.*,2009), contenant l'information génétique pour coder 84 protéines différentes (Witley *et al.* 1998) . Les deux types d'HSV partagent 50% d'homologie nucléotidique (Mammette, 2002). Leur génome contient une forte proportion de Guanines + Cytosines (68 à 69%).

L'ADN est enroulé autour d'un bâtonnet constitué de protéines basiques. L'ensemble forme le core qui mesure environ 77,5 nm.

Cet ensemble core et capsid forme une unité fonctionnelle : la nucléocapside (Aurelian *et al.*, 1994).

L'enveloppe externe du virus dérivant des membranes cellulaires (nucléaire ou cytoplasmique) est un double feuillet lipidique qui dérive de la cellule infectée, contenant de très nombreux spicules (mesurant environ 8nm) de glycoprotéines virales à sa face externe. Les protéines et les glycoprotéines structurales portent des épitopes soit communs aux 2 types d'HSV (comme la glycoprotéine gD) soit spécifiques (par exemple, la glycoprotéine gG1 pour HSV-1 et gG2 pour HSV-2). Ces glycoprotéines virales conditionnent l'infectiosité des virus dans les premières étapes de l'infection (adsorption/fusion/pénétration) et sont variées (11 glycoprotéines de surface sont identifiées pour HSV-1 et 2).

Cette enveloppe externe est, comme pour la majorité des autres virus enveloppés, l'élément de fragilité du virus et non une structure de protection. Sensible aux détergents, aux solvants et à la chaleur, toute altération de l'enveloppe atténue l'infectiosité du virus.

Ceci détermine le mode de transmission des virus qui se fait par contacts humains très étroits, le passage trans-placentaire et la transfusion ou la greffe de tissus et d'organes. Les herpesvirus sont des virus fragiles : ils résistent très peu de temps dans le milieu extérieur.

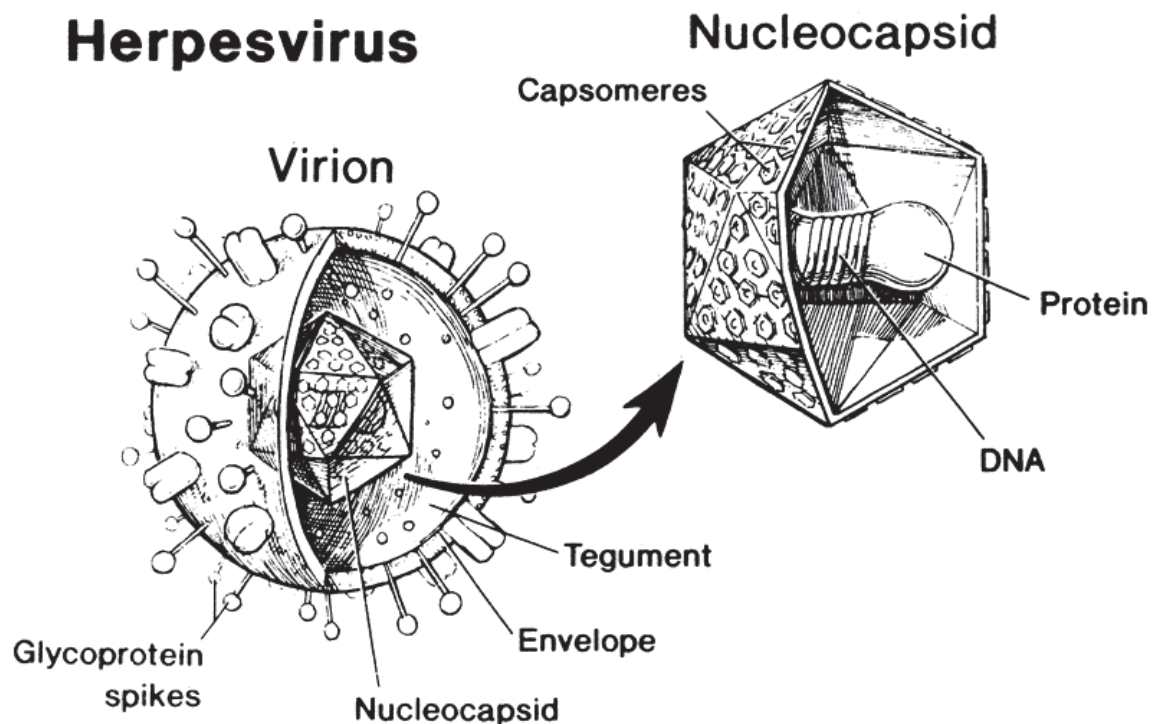


Figure 2 : Schéma de la structure d'une particule virale d'HSV. (D'après Liesegang, 1992)

3 Le cycle de réplication virale

L'HSV utilise la cellule hôte afin d'exprimer les protéines virales nécessaires à sa réplication et à sa propagation.

Le cycle de réplication est le cycle classique d'un virus à ADN.

3.1 La phase d'adsorption et de pénétration

Le virus entre dans la cellule hôte grâce à de nombreuses protéines d'enveloppe, notamment la gB, la gC, la gD et l'hétérodimère gH/gL.

Il se produit d'abord une interaction entre les protéines gB et gC et des fragments d'héparane sulfate présents sur la cellule hôte. La gD se lie ensuite à des récepteurs spécifiques appartenant à trois familles distinctes : la famille des TNF (Tumor Necrosis Factor) dans laquelle on trouve HveA (Herpes virus entry mediator A), la superfamille des immunoglobulines avec les nectines et enfin le 3-O héparane sulfate protéoglycane. Ce dernier est capable de médier l'entrée d'HSV-1 mais pas celle d'HSV-2. L'interaction entre la gD et son récepteur cellulaire déclenche la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire (Campadelli-Fiume *et al.*, 2000).

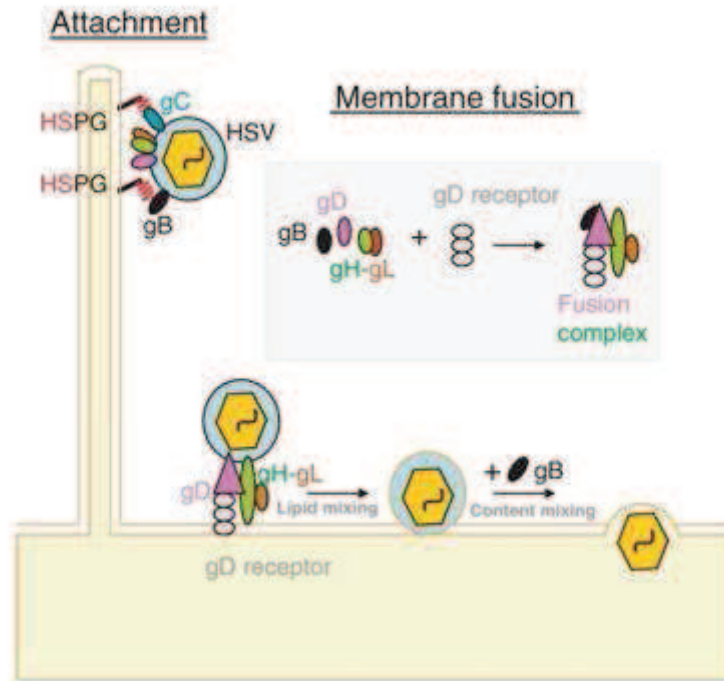


Figure 3 : Schéma de l'infection d'une cellule par le virus HSV

(D'après Akhtar *et al.*, 2009)

3.2 La phase de décapsulation

La nucléocapside et le tégment sont libérés dans le cytoplasme de la cellule hôte. Certaines protéines du tégment comme la VP16 (Virion Protein 16) et la nucléocapside sont transportés dans le noyau via des microtubules tandis que les autres protéines du tégment restent dans le cytoplasme (Taylor *et al.*, 2002).

3.3 La phase de réplication

Après son entrée dans le noyau, l'ADN viral se circularise. Le virus utilise la machinerie cellulaire pour sa multiplication : l'ARN polymérase II de la cellule hôte est utilisé pour la synthèse des ARN m viraux.

Les gènes vont s'exprimer en trois temps : les gènes alpha ou très précoces ou IE (Immediately Early) codent pour les protéines alpha. La transcription de ces gènes est initiée par la VP 16. Les ARN m alpha produits dans le noyau sont transférés dans le cytoplasme pour y être traduits en protéines alpha. Elles induisent l'expression des gènes beta précoces ou E (Early) en protéines beta. Ces dernières sont impliquées dans la réplication de l'ADN viral, comme l'ADN polymérase codée par le gène UL30, ou encore dans le métabolisme des nucléotides comme la thymidine kinase (TK) codée par le gène UL23. Les protéines beta induisent enfin l'expression des gènes gamma ou tardifs ou L (Late) en protéines gamma qui sont des protéines structurales, des protéines de la nucléocapside et des glycoprotéines de l'enveloppe. L'assemblage des virions à partir des copies d'ADN viral et des protéines de structure a lieu dans le noyau cellulaire (Van Lint *et al.*,2009).

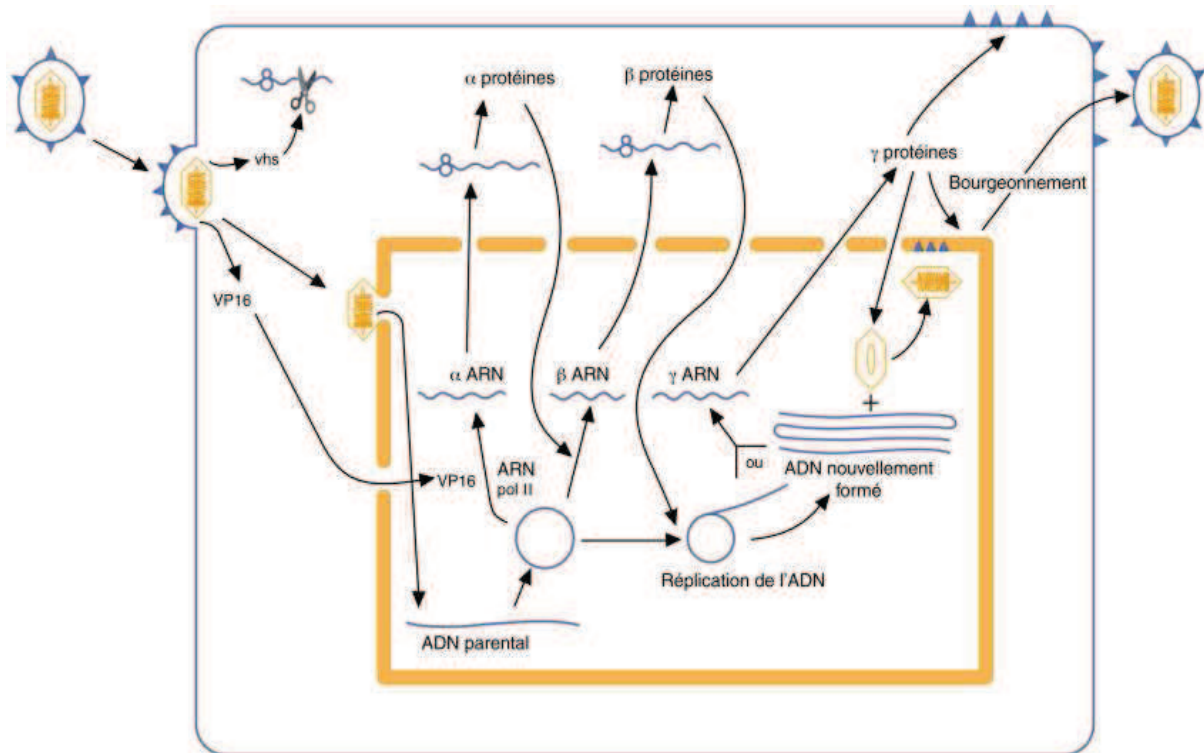


Figure 4 : Schéma du cycle de réplication du HSV dans une cellule hôte (Modifiée d'après Roizman et Knipe, 2001)

3.4 La phase d'enveloppement et de libération des virions

Le mécanisme de sortie évoqué est celui du double enveloppement.

Une fois l'ADN viral incorporé dans la capsid, elle bourgeonne à travers la membrane nucléaire interne (INM), ceci donne naissance à une particule virale enveloppée dans l'espace périnucléaire. C'est l'enveloppement primaire.

Puis l'enveloppe de la particule fusionne avec la membrane nucléaire externe (ONM), libérant ainsi la capsid dans le cytoplasme. C'est le dé-enveloppement. La capsid se fixe alors sur des membranes plasmiques (comme le Golgi, le trans Golgi et des endosomes) et bourgeonne à l'intérieur. C'est l'enveloppement secondaire, la nucléocapsid acquiert son enveloppe comportant un double feuillet phospholipidique d'origine cellulaire dans lequel sont incluses des glycoprotéines virales. Les virions enveloppés sont enfin transportés jusqu'à la surface cellulaire où ils sont libérés par fusion avec la membrane plasmique (Johnson *et al.*, 2011).

L'effet cytopathogène accompagnant le cycle aboutit à la destruction de la cellule hôte (lyse passive ou bien apoptose).

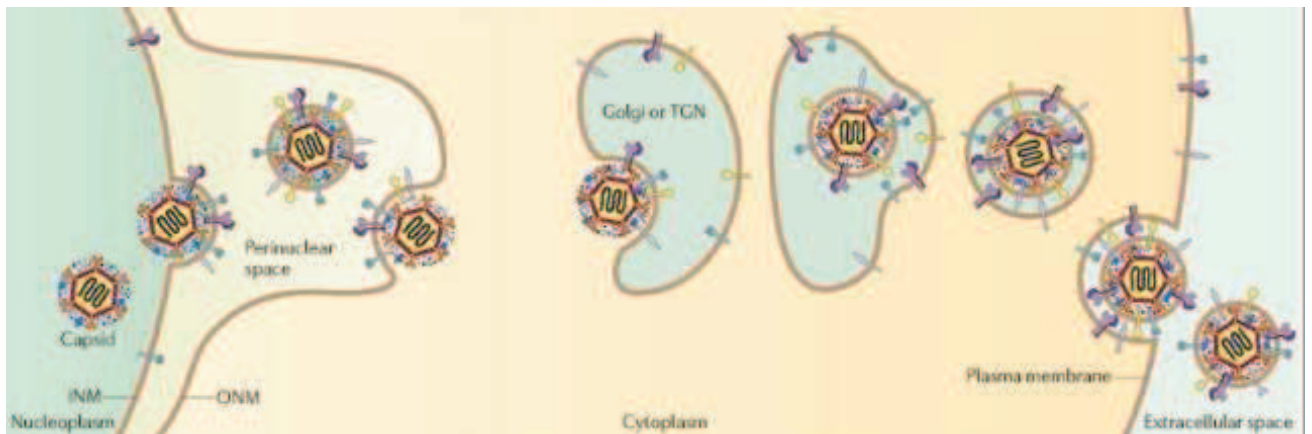


Figure 5 : Schéma de vue d'ensemble de la sortie du virus HSV de la cellule infectée (D'après Johnson *et al.*, 2011)

4 Physiopathologie

4.1 Primoinfection

La primo-infection herpétique est le premier contact infectant muqueux ou cutané, symptomatique ou asymptomatique, avec le virus HSV-1 ou HSV-2.

L'excrétion virale asymptomatique se définit comme la détection d'HSV-1 ou HSV-2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin.

Une infection initiale non primaire est, quant à elle, le premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le virus HSV-1 ou HSV-2 chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral (Haute Autorité de Santé : Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent).

L'HSV se transmet par contact direct muqueux ou cutanéomuqueux avec un sujet excréteur du virus à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence clinique ou d'une excrétion virale asymptomatique. Cette transmission est d'autant plus favorisée qu'il existe une altération du revêtement épithélial, une brèche cutanéomuqueuse. C'est au niveau de cette porte d'entrée cutanéomuqueuse que le virus va se multiplier et entraîner la lyse des cellules et la formation de vésicules. Ces vésicules sont remplies d'un liquide clair, riche en virions.

Dans la primo-infection, la durée de l'excrétion virale est en moyenne de 8 jours mais peut atteindre 20 jours (HAS : prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent).

La primo-infection, souvent inapparente et bénigne, est suivie d'une infection latente.

4.2 Infection latente

La capacité du virus à établir une infection latente qui dure toute la vie de l'hôte est une des caractéristiques communes à toutes les infections à Herpes virus (Nicolas, 1987).

Après sa multiplication au niveau cutanéomuqueux, le virus disparaît pour atteindre les ganglions sensitifs, après cheminement via le nerf sensitif correspondant à la région cutanée ou muqueuse concernée. Le virus reste latent dans le ganglion de Gasser (situé à la base du crâne) pour HSV-1 ou du ganglion lombo-sacré pour HSV-2, le virus persiste dans l'organisme sans pour autant s'exprimer (Taylor *et al.*, 2002).

Cette phase de latence virale dans son repère ganglionnaire permet au virus herpétique d'échapper aux réactions du système immunitaire et aux thérapeutiques qui n'agissent que sur la réplication (Mammette, 2002).

4.3 Réactivation virale

A tout moment, sous des influences diverses, l'état de latence peut être rompu, c'est la réactivation virale.

Celle-ci peut être provoquée par divers stimuli d'ordre psychologique (fatigue, stress, surcharge émotionnelle), physique (exposition aux UV), hormonal (herpès cataménial), immunitaire (immunodéficience), ou encore sous l'influence d'une fièvre (Vander Straten *et al.*, 2002 ; Malvy *et al.*, 2007).

Lors de sa réactivation, le virus vient par voie axonale centrifuge recoloniser le territoire cutané-muqueux où avait eu lieu la primo-infection. Il y provoque des lésions plus limitées (récurrences) mais volontiers récidivantes. Il y a alors production de nouveaux virions qui se répliquent dans les cellules et entraînent la formation de vésicules au niveau du site d'infection initial. La durée de l'excrétion virale est moins longue que lors de la primo-infection (de 2 à 7 jours) (HAS : Prise en charge de l'herpès cutané-muqueux chez le sujet immunocompétent).

La fréquence des récurrences dépend de la qualité des défenses immunitaires, cellulaires surtout, et semblerait diminuer avec l'âge. Les UV, en inhibant les fonctions immunitaires cutanées favorisent les récurrences herpétiques lors d'expositions solaires.

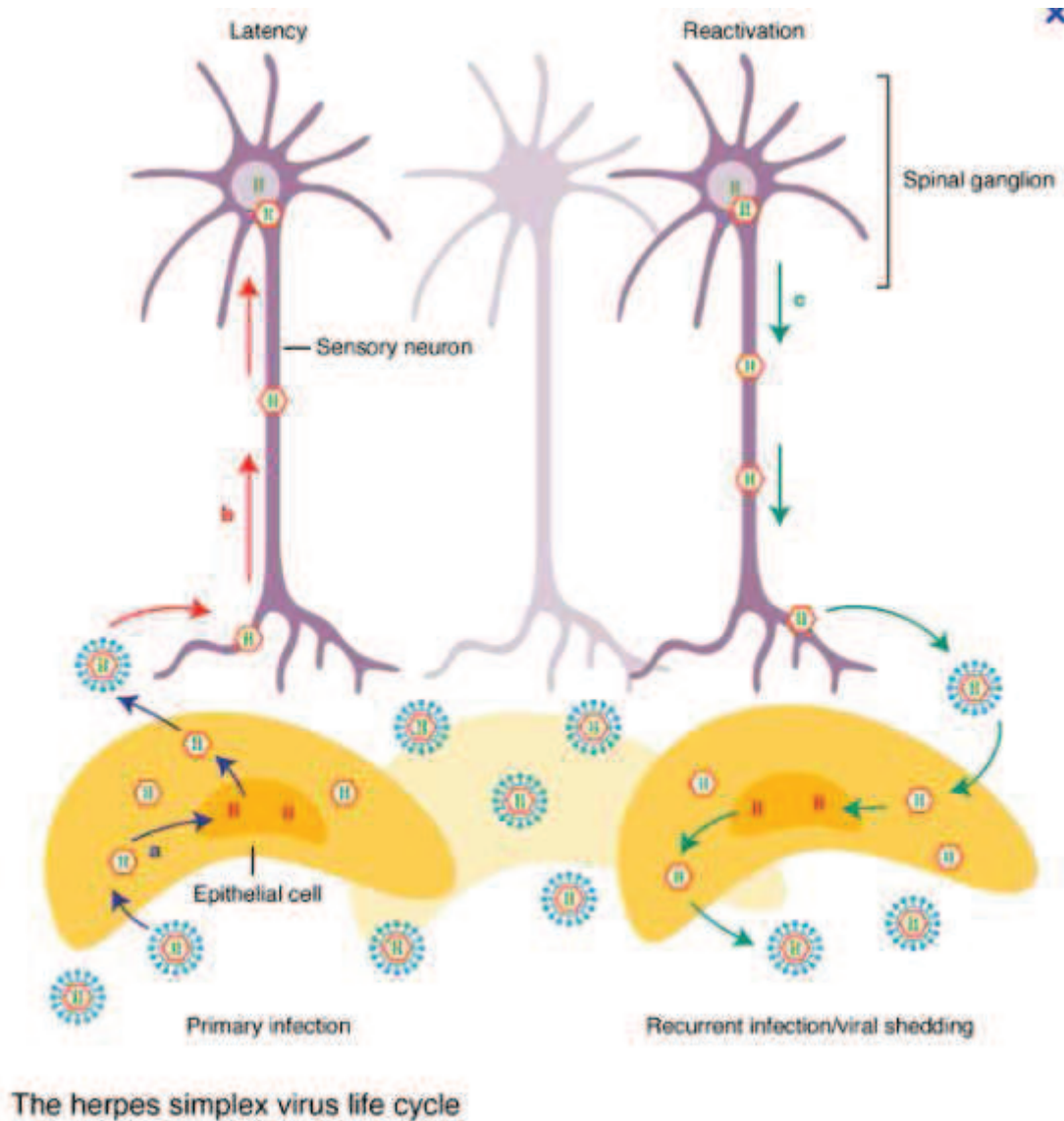


Figure 6 : Schéma des différents stades de l'infection par le virus Herpes Simplex
(Modifiée d'après Expert reviews on Molecular Medicine , 2003)

5 Epidémiologie

Les infections à HSV sont largement répandues dans le monde entier.

L'homme en est le seul réservoir, ce qui implique que la transmission soit exclusivement interhumaine. La transmission a lieu par contact direct avec un sujet excréteur le virus lors d'une primo-infection, d'une récurrence ou d'une excrétion virale asymptomatique.

En France, la prévalence de HSV-1 et HSV-2 serait chez l'adulte de respectivement 67% et 17% (Malkin *et al.*,2002). Il y aurait plus de 36 000 nouveaux cas d'herpès génital et plus de 270 000 personnes souffrant de récurrences génitales chaque année.

Classiquement, HSV1 infecte plutôt la partie supérieure du corps et HSV2 est responsable de l'herpès de la région génitale, infection sexuellement transmise (IST) et de l'herpès du nouveau-né contaminé au passage de la filière génitale. Néanmoins, avec l'évolution des pratiques sexuelles, on retrouve de plus en plus souvent HSV1 responsable de lésions génitales (20% des récurrences et près de 50% dans les primo-infections).

Si la séroprévalence est équivalente chez l'homme et la femme pour HSV-1 (respectivement 66,4% et 65%), elle est plus élevée chez la femme pour HSV-2 (17,9% contre 13,7% chez l'homme).La transmission d'HSV-2 se fait plus facilement de l'homme à la femme qu'inversement.

La prévalence des infections à HSV2 est en constante augmentation depuis une quinzaine d'années, pouvant atteindre 15 à 30% de la population générale, 50% chez les hétérosexuels ayant une IST, 70% chez les homosexuels. L'herpès génital est actuellement la première cause d'ulcération génitale dans les pays développés.

La contamination survient surtout dans les deux premières décennies de la vie sexuelle.

Les facteurs de risque d'infection à HSV2 sont le sexe féminin, la précocité du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels, les antécédents d'IST, l'infection à VIH (une sérologie VIH doit être systématiquement proposée à un patient consultant pour herpès génital), un niveau socio-économique bas.

L'impact de l'herpès génital est majeur sur la vie affective, sexuelle et sociale des sujets atteints (Annales de Dermatologie, Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux).

6 Tableaux cliniques

6.1 Herpès oro-facial

6.1.1 Primo infection

Le plus souvent, cette infection est due à HSV-1 et a lieu durant l'enfance (à partir de six mois, lorsque les anticorps maternels ont disparu) lors d'un contact étroit (un baiser par exemple) avec des personnes plus âgées excréant le virus de façon symptomatique ou non.

Le HSV-2 peut être responsable d'herpès oro-facial chez l'adulte (rapports oro-génitaux).

La primo-infection est asymptomatique la plupart du temps (70 % des cas), ainsi, la plupart des adultes sont porteurs d'anticorps sans avoir aucun souvenir de l'herpès initial.

Mais cette primo-infection peut se manifester par une gingivostomatite aiguë (10% des cas) (Deback *et al.*,2007).

Après une incubation de 6 jours en moyenne, elle apparaît dans un contexte de malaise général avec une fièvre élevée, des adénopathies sous maxillaires, une dysphagie très douloureuse, rendant toute alimentation impossible, accompagnée d'ulcérations atteignant les muqueuses buccales et pouvant déborder sur les lèvres et le menton.

La principale complication est la déshydratation due aux difficultés d'alimentation, il peut survenir aussi une surinfection bactérienne.

La guérison est spontanée en 10 à 15 jours en général mais peut nécessiter un traitement antiviral ou symptomatique (bains de bouche avec une solution antiseptique diluée) (Bessis, 2008).

L'excrétion virale, quant à elle, est prolongée de 11 jours à 3 semaines.

6.1.2 Réactivation

La fréquence des récurrences est variable d'un sujet à l'autre et tend à diminuer avec le temps.

Les réactivations peuvent à leur tour être asymptomatiques, avec une simple excrétion salivaire du virus. Mais celles-ci peuvent être symptomatiques avec apparition d'un herpès labial sur le bord des lèvres plus communément appelé « bouton de fièvre ».

Ces lésions surviennent à la suite d'un facteur déclenchant et sont précédées par la manifestation de prodromes : douleurs, démangeaisons, picotements, sensations de brûlure localisée (Lynch, 2000).

L'herpès siège avec prédilection sur le bord externe d'une lèvre à la jonction cutanéomuqueuse ou dans la bouche, la région nasale, le menton ou sur les joues.

La région est érythémateuse et se couvre rapidement de vésicules, riches en virus pouvant confluier en bouquet herpétique à contenu liquide initialement clair, translucide puis trouble, pouvant confluier pour former une phlyctène à contour polycyclique caractéristique.

Les vésicules s'érodent, deviennent croûteuses, puis disparaissent en 7 à 10 jours sans cicatrice. Plusieurs poussées successives peuvent se produire avant que ne survienne la guérison.

On observe donc 6 phases :

- Les prodromes, ou signes avant-coureurs : picotements, brûlures, démangeaisons
- Les prémices des cloques avec la peau rouge, parfois un peu boursouflée
- La papule
- Les pustules et vésicules gonflées de liquide clair
- L'ulcération lorsque les pustules et vésicules éclatent
- Les croûtes.

6.2 Herpès génital

La primo-infection est due à HSV-2 la plupart du temps, même si HSV-1 est de plus en plus souvent mis en cause. Elle a lieu à l'âge des premiers rapports sexuels, et est dans 80% des cas asymptomatique (Janier, 2009).

Dans 20% des cas, elle se manifeste chez la femme après une incubation de 7 jours en moyenne, par une vulvo-vaginite aiguë, extrêmement douloureuse et brutale, accompagnée d'une fièvre, d'un malaise général. Les symptômes peuvent être précédés de prodromes comme des douleurs locales et des picotements.

Chez la femme, l'efflorescence des vésicules sur la muqueuse vulvaire tuméfiée est éphémère et l'on constate surtout des érosions arrondies à contours polycycliques, parfois aphtoïdes, s'étendant aussi vers l'anus. Les lésions s'observent au niveau des lèvres, de la vulve, du vagin, du périnée et peuvent s'étendre à la face interne des cuisses. Des lésions herpétiques coexistent souvent sur les parois vaginales et le col, mais les douleurs rendent l'examen gynécologique quasi impossible (CEDEF, 2012).

Les adénopathies inguinales sensibles sont constantes, la rétention d'urine fréquente, l'exacerbation des douleurs par la miction très pénible.

Dans le cas d'une infection initiale non primaire, les signes généraux sont beaucoup plus discrets et les durées d'excrétion virale et des lésions sont plus courtes que lors d'une primo-infection.

La cicatrisation spontanée demande 2 à 3 semaines (CEDEF, 2012).

Chez l'homme, les vésicules siègent au niveau du pénis, du gland, ou de l'urètre et cette primo-infection est moins intense et souvent confondue avec un herpès récurrent.

Remarque : Une atteinte anale isolée ou une ano-rectite érosive sont possibles dans les deux sexes, elle est fréquente chez l'homosexuel masculin.

L'herpès génital est particulièrement récidivant lorsqu'il est dû à HSV-2 (nombre de récurrences estimé à 4/an), les récurrences sont moins sévères et moins fréquentes avec HSV-1. Cette fréquence a tendance à diminuer avec le temps.

Les symptômes sont beaucoup moins sévères et de plus courte durée que lors d'une infection initiale, et comme pour une infection primaire, ils peuvent être totalement absents.

Ceci explique que 70% des contagions ont lieu pendant une période d'excrétion virale totalement asymptomatique, on parle alors de transmission « innocente » (Azwa *et al.*, 2009).

L'existence de prodromes et le caractère récurrent au même endroit sont des arguments en faveur du diagnostic, parfois difficile à poser et pouvant nécessiter une confirmation par la mise en évidence du virus.

Chez l'enfant, une vulvo-vaginite herpétique doit impérativement faire penser à un abus sexuel. Si cette cause est écartée, il faudra penser à une auto-inoculation à partir de lésions orales (Kelly *et al.*, 2006).

6.3 Infection cutanée

Les primo-infections cutanées touchent essentiellement le personnel soignant tel que les infirmières, les dentistes ou encore les anesthésistes qui peuvent développer un herpès au niveau de la main, plus connu sous le nom de panaris herpétique.

Les formes cliniques sont très variables : on peut rencontrer des vésicules uniques ou multiples, des périonyxis, des œdèmes d'un doigt et des signes associés tels que douleur, fièvre, lymphangite et adénopathies. La contamination se fait à partir de porteurs de lésions herpétiques actives ou de patients en période d'excrétion virale asymptomatique.

Ceci est favorisé par une lésion cutanée parfois minime au niveau de la main. Le plus souvent, c'est HSV-1 qui est en cause, mais HSV-2 est de plus en plus souvent incriminé. Ceci peut être prévenu par le port de gants.

L'évolution est spontanément favorable en 2 à 3 semaines.

6.4 Formes compliquées

6.4.1 Atteintes oculaires

En France, l'herpès oculaire concerne environ 60 000 personnes par an et peut s'avérer très grave, il représente la première cause de cécité d'origine infectieuse dans les pays développés et est responsable de 10 à 20% des greffes de cornée.

Dans la majorité des cas, ces infections oculaires sont dues à HSV-1 et sont transmises par auto-contamination, puisque dans 72% des cas, il est associé à une atteinte cutanée ou labiale. HSV-2 est beaucoup moins fréquent mais peut provoquer une infection oculaire chez le nouveau-né lors d'une contamination à la naissance.

Ces infections herpétiques se manifestent par une kérato-conjonctivite herpétique aiguë avec quelques vésicules sur les paupières œdématisées et une adénopathie, ce tableau peut être associé à une perte d'acuité visuelle et une douleur variable. L'infection peut toucher la paupière, la conjonctive, la cornée mais aussi l'uvée et la rétine, et les atteintes sont parfois associées.

La forme la plus typique d'atteinte oculaire est la kératite dendritique, on peut visualiser les dendrites en «feuilles de fougère» sur la cornée lors de l'examen ophtalmique.

Les corticoïdes topiques utilisés en ophtalmologie peuvent aggraver et/ou déclencher le tableau clinique en l'absence d'une couverture antivirale.

C'est pourquoi une consultation chez l'ophtalmologiste devant tout œil rouge et/ou douloureux doit être envisagée afin de mettre en place le traitement antiviral approprié.

Si les lésions sont trop importantes, une greffe de cornée peut être envisagée.

Un traitement préventif par aciclovir est préconisé en cas de récurrences fréquentes (3 à 4 épisodes/an) ou en cas d'exposition à un facteur déclenchant connu (chirurgie oculaire, exposition aux UV, corticothérapie locale).

6.4.2 Méningite et encéphalite herpétique

La méningite herpétique se traduit par l'apparition brutale d'un syndrome méningé fébrile non spécifique avec raideur de la nuque, céphalées, nausées, vomissements et photophobie.

Elle se manifeste par une encéphalite aiguë nécrosante et hémorragique à localisation temporale ou temporo-frontale, expliquant l'apparition de troubles du comportement, troubles sensoriels et troubles du langage. Des crises convulsives peuvent apparaître et le tableau évolue vers le coma.

Elle touche plus fréquemment les femmes que les hommes. Elle peut représenter une complication de l'herpès génital. En effet, elle est associée à une primo-infection génitale dans 36% des cas chez la femme et dans 13% des cas chez l'homme (Corey *et al.*, 1983).

L'évolution est en général spontanément favorable et sans séquelles neurologiques.

L'encéphalite herpétique est la cause la plus fréquente des encéphalites virales, avec décès chez 70% des patients sans traitement, et séquelles neurologiques sévères chez la plupart des survivants (Michels, 2009).

C'est HSV-1 qui en est le principal responsable.

Le diagnostic repose sur l'IRM et sur la PCR dans le LCR.

Le pronostic a été spectaculairement amélioré par l'aciclovir mis en œuvre précocement avant le résultat des examens : on observe une réduction importante des décès et des séquelles neurologiques (Michels, 2009).

6.4.3 Chez le sujet immunodéprimé

Chez les personnes ayant des défenses immunitaires compromises dues à une greffe d'organe ou de moelle, ou au SIDA par exemple, les infections herpétiques sont beaucoup plus graves que chez les personnes immunocompétentes.

Les réactivations sont particulièrement fréquentes et se présentent sous des formes atypiques, sévères et chroniques.

La mucite herpétique est souvent sévère, marquée par des ulcérations nécrotiques douloureuses des lèvres, de la région péri-buccale pouvant s'étendre à la face et à la cavité buccale, rendant toute alimentation impossible.

L'évolution des lésions cutané-muqueuses est possible vers une dissémination aigüe cutané-muqueuse voire viscérale.

L'œsophagite est la plus fréquente des atteintes viscérales, révélée par une dysphagie, des douleurs thoraciques, des vomissements, une hémorragie, de la fièvre avec présence d'ulcérations pseudomembraneuses et lésions vésiculeuses visibles à la fibroscopie.

Une pneumopathie bilatérale peut aussi s'observer dans le cadre d'une atteinte multi-viscérale (reins, foie, surrénales) ou méningo-encéphalique mais ces cas sont devenus exceptionnels (Michels, 2009).

6.4.4 Erythème polymorphe récurrent

La récurrence herpétique peut être suivie d'un érythème polymorphe avec des lésions cutanées maculo-papuleuses souvent associées à des ulcérations muqueuses très douloureuses (lèvres, bouche).

L'érythème apparaît 7 à 21 jours après la poussée d'herpès, et guérit en 1 à 4 semaines.

Celle-ci est susceptible de récidiver à chaque poussée et justifie alors une prophylaxie virale au long cours. L'herpès est la cause la plus fréquente de l'érythème polymorphe récidivant.

6.4.5 Syndrome de Kaposi-Juliusberg

Cette urgence diagnostique et thérapeutique est une complication redoutable de l'eczéma du nourrisson. Elle touche l'enfant de moins de 2ans, après contact avec un adulte présentant un herpès labial récidivant le plus souvent.

En moins de 24h, la dermatite atopique se transforme, prenant un aspect vésiculeux qui diffuse sur la peau normale voisine.

Les vésicules siègent surtout sur le visage et sur le cuir chevelu et s'étendent à la cavité buccale, au thorax, aux membres. Les vésicules confluent et donnent des pustules s'accompagnant d'œdèmes et de suintement abondant.

Une fièvre à 40°C, des adénopathies et une altération de l'état général complètent le tableau. L'évolution peut être mortelle par collapsus, surinfection et dissémination viral, avec complications neurologiques graves ou viscérales ou septicémiques possibles (Michels, 2009).

L'administration d'aciclovir par voie IV à la dose de 5mg/kg/8h est une urgence.

6.4.6 Cas de Paralysie des dilatateurs de la glotte

La PDG ou syndrome de Gerhardt se caractérise par une dyspnée intense uniquement à l'inspiration, associée à une voix non ou peu modifiée. Son étiologie était majoritairement syphilitique ; actuellement il se retrouve principalement dans l'évolution de maladies neurologiques dégénératives.

Un cas de PDG a été décrit chez un patient ayant présenté 15 jours plus tôt une primo-infection herpétique. Une sérologie herpétique était en faveur d'une infection récente et une ponction lombaire retrouvait dans le LCR la présence d'HSV-1.

Un traitement par aciclovir IV sur 21jours a permis une régression totale de la symptomatologie respiratoire.

La physiopathologie de l'atteinte demeure inexplicée mais le lien entre atteinte virale herpétique et paralysie doit être discuté (Dupuch *et al.*,2012).

6.5 Infections herpétiques chez la femme enceinte

L'herpès génital est un problème fréquent, mais heureusement le plus souvent bénin. Chez la femme enceinte, il doit cependant être abordé avec beaucoup d'attention, compte tenu des conséquences éventuelles chez le nouveau-né.

6.5.1 Prise en charge de la femme enceinte

Seules 20% des femmes enceintes sont négatives pour HSV-1 ou HSV-2 et 5% des femmes enceintes présenteront un herpès récurrent pendant leur grossesse. En fin de grossesse, la fréquence de l'excrétion virale est de 1 à 2% des patientes ayant une sérologie positive et de 0,35% chez l'ensemble des patientes, donc nulle n'est à l'abri.

La plupart des manifestations cliniques des primo-infections et des récurrences sont similaires chez la femme enceinte. Le principal problème de la maladie herpétique au cours de la grossesse réside dans le risque de transmission de la mère à l'enfant, mais il ne faut pas négliger le risque accru d'hépatite fulminante ou d'encéphalite chez la femme enceinte présentant une primo-infection.

6.5.1.1 Prise en charge pendant la grossesse

Si le premier contact avec le virus est antérieur à la grossesse, le risque pour le fœtus de développer une infection herpétique est difficilement estimable.

Il est considérablement limité si l'obstétricien est au courant des antécédents des parents. Des mesures de prévention et des traitements seront, si nécessaire, instaurés pendant la grossesse et au moment de l'accouchement.

Si le premier contact avec le virus a lieu au cours de la grossesse, bien que très rare, cette situation où la maman développe pour la première fois de sa vie un herpès génital pendant la grossesse représente le risque de transmission à l'accouchement le plus grand, ce qui peut être grave pour le nouveau-né.

Il est important de reconnaître une première poussée en cours de grossesse et de prévenir le médecin qui suit la grossesse.

L'accouchement sera ainsi entouré de toutes les précautions nécessaires et le nouveau-né pourra être traité si besoin dès la naissance.

S'il n'y a jamais eu de crises d'herpès, les risques ne sont malheureusement pas écartés.

En effet, certaines personnes peuvent avoir été en contact avec le virus et ne jamais développer de symptômes d'herpès.

Des émissions de virus peuvent donc avoir lieu, sans aucun signe.

Malgré cette absence de symptômes, le risque de contagiosité de la mère au bébé, pendant l'accouchement, demeure possible.

Atteint à la naissance, c'est le bébé qui révèle l'herpès génital de la maman.

6.5.1.2 Cas particulier de l'hépatite herpétique

L'hépatite herpétique est une affection rare avec un taux de mortalité de 74% (Giner *et al.*, 2012). Entre 1960 et 2007, seuls 32 cas d'hépatite herpétique en cours de grossesse ont été rapportés avec plus de 50% des diagnostics posés en post mortem.

Cette affection touche principalement les sujets immunodéprimés et les femmes durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse. Approximativement 2% des femmes sont susceptibles de faire une séroconversion en cours de grossesse (Giner *et al.*, 2012). L'hépatite herpétique peut être causée par HSV-1 ou HSV-2 soit lors d'une primo-infection, soit lors d'une réactivation virale.

Le taux de mortalité élevé résulte souvent d'un retard dans l'initiation du traitement du fait de l'absence fréquente de lésions caractéristiques et de la clinique peu spécifique de l'affection.

Sur le plan clinique, les symptômes sont peu spécifiques, les patientes présentent de la fièvre (98%), une anorexie avec nausées et vomissements (18%), des douleurs abdominales (33%), une leucopénie (43%), et une coagulopathie (20%). Les transaminases sont plus de 100 fois supérieures à la norme (4,5) (Giner *et al.*, 2012).

Le diagnostic repose sur la recherche d'ADN viral par PCR. La biopsie hépatique étant le gold standard pour confirmer ce diagnostic (pas toujours envisageable au vue des risques de saignements suite à l'insuffisance hépatique).

Le traitement consiste en l'administration d'aciclovir 10mg/kg/8h par voie systémique. Il est recommandé d'initier ce traitement de manière empirique le plus rapidement possible avant la confirmation du diagnostic. Le risque de décès diminue alors à 50% (Giner *et al.*, 2012).

Lorsque les traitements n'améliorent pas l'insuffisance hépatique aigüe, il est nécessaire de recourir en urgence à une transplantation hépatique.

6.5.1.3 Prise en charge lors de l'accouchement

La décision de prise en charge et du déroulement de l'accouchement dépend de différents critères, il faut distinguer 4 situations différentes :

_ Si la mère présente une primo-infection déclarée il y a moins d'un mois, le risque de transmission du virus au nouveau-né par voie basse est de l'ordre de 40%, c'est pourquoi il faudra préférer la césarienne

_ Si la mère a des antécédents de lésions récurrentes, le risque de transmission du virus au nouveau-né par voie basse est de 2 à 4%. Si le traitement préventif par aciclovir a été initié il y a plus de 7 jours, l'accouchement pourra se faire par voie basse. Si la mère bénéficie du traitement par aciclovir depuis moins de 7 jours, il faudra privilégier la césarienne.

_ Si la mère a présenté des antécédents mais n'est pas porteuse de lésions, le risque de transmission du virus au nouveau-né est de 0,1 à 0,4%, la voie basse sera privilégiée après vérification de l'intégrité de l'appareil génital externe en salle de travail.

_ Si la mère ne présente aucun antécédent, le risque de transmission du virus au nouveau-né n'est pas nul mais l'accouchement par voie basse est évidemment privilégié, après examen en salle de travail.

Si la mère présente des lésions évocatrices d'herpès à la naissance, il faudra effectuer chez elle un diagnostic rapide (antigènes viraux) et une culture sur les lésions. En cas d'herpès confirmé, des prélèvements oculaires et pharyngés seront pratiqués chez l'enfant à 48 et 72 heures de vie, afin de faire une recherche virale (antigène et/ou culture).

Si la mère ne présente pas de lésions évocatrices d'herpès lors du travail mais qu'elle présente des antécédents d'herpès génital, les mêmes prélèvements seront effectués.

6.6 Herpes néonatal

L'herpès néonatal survient dans les 3 premières semaines de la vie, c'est une affection très grave car elle expose à la mort ou à des séquelles neurosensorielles.

Heureusement, l'herpès néonatal est très rare, environ 40 cas/an en France (Medqual, 2012). Dans 2/3 des cas, c'est le HSV-2 qui est en cause.

6.6.1 Contamination

La contamination du nouveau-né peut avoir lieu de différentes manières :

- Lors de l'accouchement, on parle de transmission périnatale, c'est la transmission la plus fréquente (75 à 85% des cas)(Kimberlin, 2004). La contamination se fait par contact direct avec les sécrétions cervico-vaginales maternelles lors du passage dans la filière génitale.
- In utero dans 5 % des cas (Kimberlin, 2004), elle se fait par voie hématogène trans-placentaire lors d'une primo-infection avec virémie maternelle. Il s'agit d'une situation exceptionnelle mais gravissime qui sera à l'origine d'une mort fœtale ou d'une fœtopathie grave.
- Post natale dans 10% des cas (Kimberlin, 2004), l'enfant se contamine par l'intermédiaire d'un herpès oral de l'entourage. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas embrasser l'enfant. La contamination peut aussi être nosocomiale par l'intermédiaire du personnel soignant.

Le passage dans le lait est rare.

6.6.2 Les différentes formes d'herpès néonatal

L'herpès néonatal est presque toujours symptomatique à la différence de l'adulte.

On distingue différentes formes d'infections herpétiques néonatales :

- Les formes disséminées représentent 25% des cas d'herpès néonatal (Kimberlin, 2004). Elles apparaissent précocement, dès la première semaine de vie et sont annoncées soit par des signes spécifiques (irritabilité, convulsions) si le système nerveux est atteint (dans environ 50% des cas)(Denis, 1999), soit par des signes non spécifiques tels que des vomissements, un refus de boire, une léthargie, de la fièvre, une apnée, des pétéchies... Dans les deux cas, le tableau clinique évolue vers une défaillance multi viscérale avec une hépatite nécrosante associant ictère, purpura, hémorragies des muqueuses, une pneumonie avec détresse respiratoire, une atteinte cardiovasculaire..

Sans traitement, on compte 85% de mortalité et de lourdes séquelles neurologiques chez plus de la moitié des survivants (Whitley *et al.*, 1991). Malgré l'utilisation de l'aciclovir comme antiviral, le pronostic reste sévère avec 61% de mortalité et de lourdes séquelles pour la moitié des survivants (Whitley *et al.*, 1991).

- Les formes neurologiques, localisées au SNC représentent 30% des infections herpétiques néonatales (Kimberlin, 2004). Elles apparaissent plus tardivement, entre le 15^{ème} et le 17^{ème} jour sous forme d'une méningo-encéphalite associant des troubles du comportement, des convulsions et une méningite lymphocytaire (Biran-Mucignat *et al.*, 2004). Sans traitement, la mortalité est de 50% et seulement 33% des survivants ont un développement neurologique normal (Whitley *et al.*, 1980). Avec l'utilisation de l'aciclovir, le taux de mortalité descend à 14%(Whitley *et al.*, 1991).

- Les formes localisées représentent 45% des cas d'herpès néonatal (Kimberlin, 2004). Ce sont des formes bénignes, qui correspondent à des infections superficielles au niveau de la peau, de la cavité buccale ou de l'œil. Le pronostic est habituellement favorable avec un traitement antiviral. Par contre, en l'absence de traitement, une dissémination secondaire encéphalique peut être observée dans 75% des cas (Biran-Mucignat *et al.*, 2004).

7 Diagnostic biologique

La symptomatologie des infections herpétiques oro-faciales et génitales est généralement suffisamment évocatrice pour poser le diagnostic sans avoir recours à un diagnostic biologique. Cependant, il existe certaines situations où le recours au diagnostic virologique est indispensable, en cas de lésions atypiques et d'infection grave du fait de la localisation (SNC, œil) ou du terrain (nouveau-né, immunodéprimé, femme enceinte), afin de mettre en place rapidement un traitement antiviral adapté.

7.1 Prélèvement

Il doit être réalisé le plus tôt possible dès l'apparition des symptômes.

Lorsqu'il s'agit d'éruptions vésiculeuses typiques, on recueille à l'aide d'un écouvillon le liquide vésiculaire et avec un deuxième écouvillon les cellules du plancher par des rotations fermes mais en prenant garde de ne pas faire saigner.

Lorsqu'il s'agit d'infections asymptomatiques, on écouvillonne une large surface de la muqueuse et on recueille les sécrétions.

Le virus HSV est fragile, il faut immerger le plus rapidement possible le prélèvement dans un milieu de transport contenant des antibiotiques et des protéines afin d'éviter sa dessiccation.

L'acheminement au laboratoire doit être rapide (moins de 4h), et le prélèvement doit être conservé entre +4°C et +8°C (Thouvenot *et al.*, 1998).

Dans le cas de prélèvement de LCR, le prélèvement est recueilli dans un tube sec stérile.

7.2 Techniques de diagnostic direct

7.2.1 Détection des antigènes

Cette détection peut se faire par immunofluorescence (IF) ou par des méthodes immuno-enzymatiques (ELISA).

Ces méthodes sont simples et rapides à réaliser, mais leur sensibilité est meilleure lorsque les vésicules prélevées sont jeunes, et ne sont pas adaptées pour les infections asymptomatiques et les atteintes neuro-méningées.

7.2.1.1 Immunofluorescence

Les cellules recueillies sont incubées après centrifugation avec des anticorps monoclonaux dirigés contre une glycoprotéine du HSV. La révélation se fait par des anticorps marqués à la fluoresceine.

La présence d'inclusions nucléaires fluorescentes visibles au microscope à ultra-violets témoigne de la présence de l'HSV. La lecture est simple et la réalisation rapide (1 à 2heures).

7.2.1.2 ELISA

Le principe de la méthode ELISA repose sur une immunocapture de l'antigène sur un support suivie d'une révélation par un deuxième anticorps marqué par une enzyme. Elle peut être appliquée sur les liquides vésiculaires. Elle est assez rapide (maximum 5heures) et présente l'avantage d'être automatisable (HAS : Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent).

7.2.2 Détection du génome viral (PCR)

Dans le cas d'encéphalites et de méningites herpétiques, la PCR s'avère être la méthode de choix pour détecter le virus dans le LCR. Mais elle présente aussi tout son intérêt dans le diagnostic de l'herpès néonatal, dans les lésions atypiques et les infections asymptomatiques.

Plusieurs étapes sont nécessaires :

- Extraction de l'ADN
- amplification de régions cibles telles que les gènes codant pour l'ADN polymérase, la thymidine kinase, la glycoprotéine gB, la glycoprotéine gD ou encore la glycoprotéine gG
- réalisation de la PCR en temps réel

7.2.3 Culture cellulaire

La culture sur des cellules sensibles aux HSV reste la technique de référence pour le diagnostic des infections à HSV.

Les cellules Vero et MRC5 sont souvent utilisées.

La détection se fait sur la base de modifications cellulaires induites par la multiplication virale.

L'effet cytopathique d'HSV-1 se traduit par la formation de grosses cellules arrondies groupées en foyers alors que celui d'HSV-2 donne de petits syncytia (Thouvenot *et al.*, 2004).

Cet effet est observé en 24 à 48 heures mais un résultat négatif ne peut être rendu avant 5 jours. L'inconvénient reste donc le délai d'attente des résultats.

Malgré ceci, la culture cellulaire reste la technique utilisée pour la détermination de la sensibilité aux antiviraux.

7.2.4 Cytodiagnostic de Tzanck

Cette méthode met en évidence l'effet cytopathogène des herpesvirus : œdème cellulaire, cellules multi-nucléées, inclusions intranucléaires. Elle est réalisée sur des frottis cellulaires, c'est une méthode simple, peu coûteuse mais peu sensible. En pratique, cette méthode est peu utilisée.

7.3 Technique de diagnostic indirect : Séroconversion, détection d'anticorps

Le diagnostic de primo-infection repose sur la mise en évidence d'une séroconversion entre un sérum précoce et un sérum tardif (au moins 10 jours après le premier).

La mise en évidence d'IgG dirigés contre la glycoprotéine G d'HSV-1 (gG-1) ou d'HSV-2 (gG-2) permet le diagnostic de l'infection latente par HSV-1 ou HSV-2 chez le patient ou son partenaire même en l'absence de lésions.

Malgré l'importance de la sérologie spécifique de type pour le conseil des partenaires et pour la prise en charge des patients consultant pour maladies sexuellement transmises, il faut connaître ses limites. Un résultat négatif pour un type ne permet pas de conclure automatiquement à une infection primaire par ce type :

- Lors d'une primo-infection, il faut des semaines, voire des mois avant que la réponse immunitaire type-spécifique à HSV ne se complète.

- Les IgG dirigés contre gG-1 ou gG-2 peuvent disparaître peu à peu en l'absence de réexposition ou de réactivation du virus latent.

- Dans de très rares cas, la réponse immunitaire humorale n'est pas dirigée contre la protéine gG-2 utilisée dans le test.

Devant une lésion, la sérologie n'a pas d'utilité pour le diagnostic.

Partie II : Traitements, conseils à l'officine et prévention

8 Traitements

8.1 Aciclovir

8.1.1 Structure

L'aciclovir ou acycloguanosine pour 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine est un analogue nucléosidique de la guanine.

Dans cette molécule, une chaîne latérale acyclique tricarbonée remplace le pentose. Celle-ci présente une analogie avec le ribose mais est dépourvue de groupement hydroxyl en 3'.

Le valaciclovir, quant à lui, est une prodrogue de l'aciclovir, et est composé d'un ester entre l'aciclovir et la L-valine.

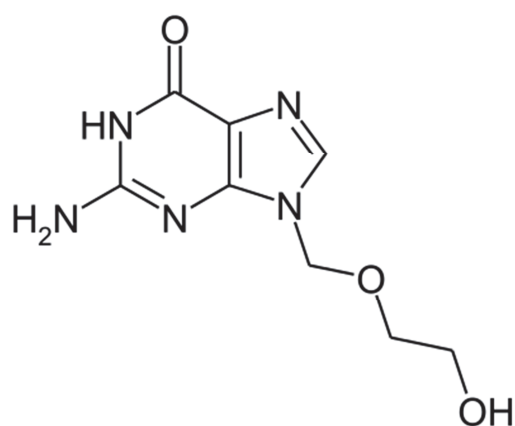


Figure 7 : Structure chimique de l'aciclovir

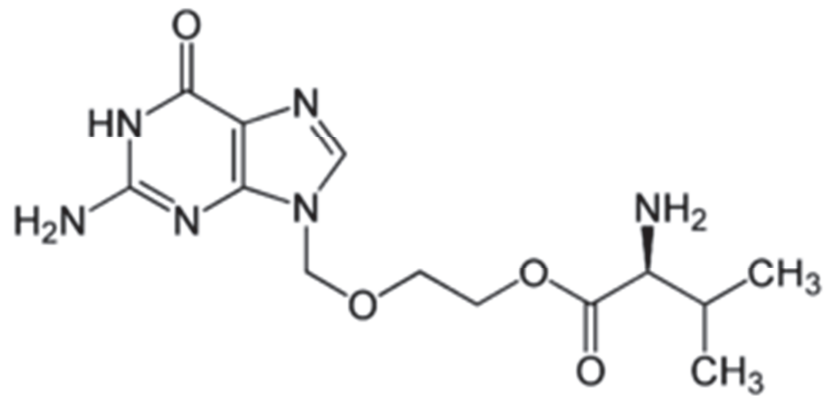


Figure 8 : Structure chimique du valaciclovir

8.1.2 Mécanisme d'action

C'est un antiviral d'action directe, inhibiteur spécifique des Herpes virus.

Pour être actif et inhiber la synthèse d'ADN viral, il doit d'abord être phosphorylé 3 fois pour être transformé en aciclovir triphosphate.

La première phosphorylation est assurée par une enzyme virale spécifique, la thymidine kinase (TK), présente de ce fait uniquement dans les cellules infectées par le virus.

Les deux phosphorylations suivantes transformant l'aciclovir monophosphate en aciclovir di puis tri phosphate sont, quant à elles, assurées par des kinases cellulaires.

L'aciclovir triphosphate inhibe de manière compétitive et sélective l'ADN polymérase virale.

L'incorporation de l'analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN par manque du radical 3'OH nécessaire à l'accrochage d'un autre nucléotide triphosphate, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral et par la même, la réplication virale.

L'affinité de l'aciclovir triphosphate pour l'ADN polymérase virale est 30 fois plus élevée que vis-à-vis de l'ADN polymérase cellulaire (Roizman *et al.*, 2007). Du fait de cette sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas dans le métabolisme des cellules saines. L'aciclovir représente donc un traitement de choix en raison de sa spécificité et de sa faible toxicité.

Le valaciclovir, lui, est hydrolysé en aciclovir et L-valine par des estérases au niveau intestinal et hépatique, puis rejoint le mécanisme d'action de l'aciclovir.

L'aciclovir est commercialisé sous le nom de Zovirax®, le valaciclovir sous le nom de Zelitrex®.

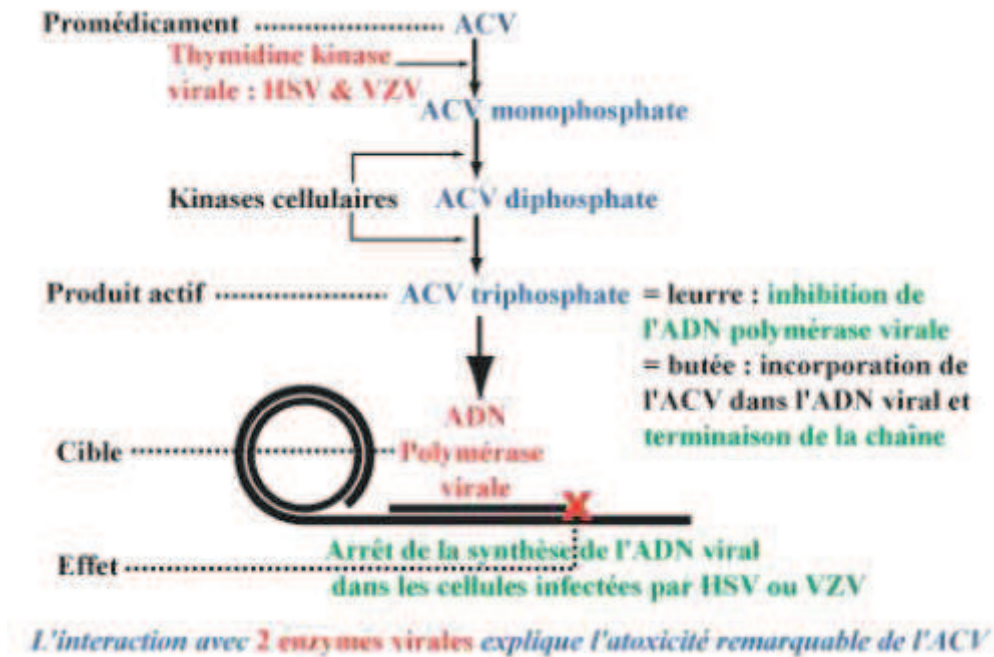


Figure 9 : Mode d'action de l'aciclovir

(D'après CHUPS Jussieu consulté le 10 Avril 2014)

8.1.3 Spectre

L'activité antivirale de l'aciclovir s'exerce essentiellement sur les virus Herpès simplex (HSV-1 et HSV-2) ainsi que sur le VZV.

In vitro, HSV-1 est plus sensible à l'aciclovir que HSV-2, lui-même plus sensible que VZV.

En effet, les concentrations nécessaires d'aciclovir pour inhiber 50% de la réplication virale (CI50) sont respectivement de 0,15, 1,62 et 3,75 µM.

Pour le CMV, la CI50 est d'environ 200 μ M (Crumpacker *et al.*, 1979).

L'activité de l'aciclovir sur le CMV est donc moindre par rapport aux virus HSV.

8.1.4 Pharmacocinétique

Après l'administration orale, l'aciclovir est absorbé lentement et incomplètement selon un processus saturable au niveau du tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité de l'aciclovir par voie orale est faible (15 à 30%) (Snoeck, 2000).. Une prodrogue de l'aciclovir, le valaciclovir a été synthétisé afin d'obtenir des concentrations plasmatiques supérieures à celles obtenues avec l'aciclovir. Ainsi, la biodisponibilité de l'aciclovir après administration orale de valaciclovir atteint 54% (Snoeck, 2000).

La demi-vie de l'aciclovir est d'environ 3 heures. La concentration plasmatique maximale est obtenue 1,5 à 2,5 heures après administration orale (MacDougall *et al.*, 2004). L'aciclovir diffuse dans de nombreux tissus tels que les reins, les poumons, le foie, les muscles mais il traverse aussi la barrière hémato-encéphalique. Le taux retrouvé dans le LCR atteint environ 50% des concentrations plasmatiques (Dictionnaire Vidal 2011).

L'aciclovir est éliminé principalement (plus de 80%) par le rein sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'aciclovir est donc peu métabolisé et son principal métabolite, le 9-(carboxyméthoxyméthyl) guanine est inactif.

8.1.5 Indications

8.1.5.1 Herpès orofacial

Lors de la primo-infection, en cas de gingivostomatite herpétique, le traitement antiviral doit être administré le plus rapidement possible, dès que le diagnostic est évoqué. L'aciclovir représente le traitement de première intention, il est administré par voie orale sauf si l'intensité des lésions la rend impossible, on administrera alors le traitement par voie intraveineuse.

Chez l'enfant de moins de 6ans, on utilise la suspension buvable.

Lors de récurrences, un traitement préventif peut être instauré si celles-ci sont fréquentes (au moins 6/an) ou si l'impact socioprofessionnel est important pour le sujet atteint.

Ce traitement permet de réduire la fréquence des crises et la durée de l'excrétion virale.

La durée du traitement préventif dépendra d'une évaluation réalisée tous les 6 à 12 mois.

Dans l'herpès labial, l'aciclovir en crème dermique à 5% peut être utilisée à raison de 5 applications par jour pendant 5 à 10 jours. Le traitement doit là aussi être débuté le plus tôt possible, dès les premiers signes d'infection. La crème permet d'accélérer la guérison mais elle n'a aucune activité démontrée sur d'autres paramètres tels que la durée de la douleur par exemple (Dictionnaire Vidal, 2011).

8.1.5.2 Herpès génital

Dans le cas de formes sévères de primo-infections ou d'infections initiales non-primaires, l'aciclovir peut être utilisé par voie intra veineuse, sinon on l'utilisera par voie orale.

Le valaciclovir peut aussi être utilisé, ce qui permet de réduire le nombre de prises journalières.

Lors de récurrences, l'aciclovir et sa prodrogue sont utilisés per os.

L'utilisation per os de l'aciclovir ou du valaciclovir au long cours chez des personnes ayant des récurrences fréquentes (au moins 6 par an) diminue le nombre de récurrences et améliore ainsi la qualité de vie des personnes.

Comme pour l'herpès oral, la durée du traitement dépend d'une évaluation tous les 6 à 12 mois.

La crème dermique peut être utilisée localement dans les mêmes conditions que pour l'herpès oral.

8.1.5.3 Herpès de la femme enceinte

Lors d'une primo-infection survenant dans le dernier mois de grossesse, un traitement par aciclovir per os à la dose de 200mg 5fois par jour est recommandé jusqu'à l'accouchement.

Lorsque la primo-infection survient plus tôt dans la grossesse, le traitement est le même que chez la femme non enceinte mais il est recommandé de reprendre un traitement antiviral à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à l'accouchement afin de limiter les risques de transmission materno-fœtale : aciclovir 200mg 5fois par jour per os pendant 10 jours puis 400mg 3 fois par jour à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée jusqu'à la fin de la grossesse.

Pour le traitement des récurrences pendant la grossesse, le traitement sera le même que chez la femme non enceinte : aciclovir 200mg 5fois/jour per os.

8.1.5.4 Herpès néonatal

Du fait de la gravité de l'infection herpétique chez le nouveau-né, des risques élevés de mortalité et de séquelles neurologiques, la mise en route précoce du traitement est indispensable.

Le traitement curatif repose sur l'aciclovir intraveineux à fortes doses.

Dans le cas d'une forme cutanéomuqueuse chez le nouveau-né, on administrera 20mg/kg d'aciclovir toutes les 8h pendant 14 jours par voie IV.

Dans le cas de formes neurologiques ou disséminées, on administrera 20mg d'aciclovir/kg toutes les 8h pendant 21jours en IV.

Le traitement préventif associe l'information des parents quant au risque d'herpès néonatal et la surveillance, notamment en cas de poussées herpétiques pendant la grossesse chez la mère.

8.1.5.5 Encéphalite herpétique

En cas d'encéphalite herpétique, le pronostic vital du patient étant en jeu, l'aciclovir est administré par voie intraveineuse (Dictionnaire Vidal, 2011).

8.1.5.6 Herpès oculaire

La pommade ophtalmique à 3% d'aciclovir est utilisée en application dans le cul de sac conjonctival.

La valaciclovir est utilisé dans les kératites profondes ou les kérato-uvéites.

De plus, le valaciclovir est utilisé chez les patients de plus de 12ans dans la prévention des récurrences d'infections oculaires à virus Herpès Simplex.

L'aciclovir est également indiqué dans la prévention des récurrences oculaires à HSV chez le sujet immunocompétent (Dictionnaire Vidal, 2011).

8.1.5.7 Herpès de l'immunodéprimé

Le traitement curatif des formes sévères chez les patients immunodéprimés nécessite l'administration d'aciclovir par voie intraveineuse.

Chez les patients immunodéprimés, notamment les greffés de moelle osseuse, l'HSV est fréquemment isolé, un traitement préventif par aciclovir est donc systématiquement administré dès la greffe et ce, jusqu'à la fin de l'aplasie.

8.1.6 Effets indésirables

L'aciclovir est relativement bien toléré du fait de sa sélectivité d'action sur les cellules infectées.

Les effets indésirables entraînés sont donc rares.

Par voie orale, les effets secondaires décrits sont des éruptions cutanées bénignes régressant à l'arrêt du traitement, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et des troubles neuropsychiques tels que des céphalées (Dictionnaire Vidal, 2011).

Des troubles neurologiques sévères ont été rapportés chez des insuffisants rénaux ayant reçu une dose supérieure à la dose recommandée ou chez des personnes âgées, nécessitant l'arrêt

du traitement. Une adaptation posologique est recommandée en fonction de la clairance de la créatinine chez ces patients.

De plus, chez ce type de patients, il est important de faire attention au valaciclovir, dont la biodisponibilité en aciclovir est plus élevée.

Par voie intraveineuse, les effets secondaires décrits sont des lésions cutanées inflammatoires au point d'injection mais qui restent rares et des troubles rénaux, notamment des insuffisances rénales aiguës favorisées par des situations de surdosage, de déshydratation, d'injection IV trop rapide ou d'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques (Dictionnaire Vidal, 2011). L'évolution est favorable après l'arrêt de l'aciclovir et avec une augmentation des apports hydriques.

L'utilisation de la crème dermique peut entraîner quelques cas de brûlures ou de picotements après l'application et une sécheresse cutanée (Dictionnaire Vidal, 2011).

8.1.7 Résistance virale

Depuis son introduction dans les années 1980, l'aciclovir est devenu le traitement de référence des infections à HSV, aussi bien en curatif qu'en prophylaxie. Cependant, dès le début de son utilisation, des souches résistantes sont apparues, les premiers cas ayant été décrits en 1982 (Crumpacker *et al.*, 1982).

La prévalence des souches d'HSV résistantes à l'aciclovir reste très faible dans la population générale, elle est estimée à 0,32% (Danve-Szatanek *et al.*, 2004). Les cas de résistance retrouvés chez les sujets immunocompétents sont souvent associés à des récurrences d'herpès génital.

Chez les sujets immunodéprimés, les études montrent que la prévalence des souches résistantes à l'aciclovir varie de 3,6% à 7% (Danve-Szatanek *et al.*, 2004).

De manière plus précise on observe :

- 3,4% à 10% de souches résistantes chez les sujets infectés par le VIH

- 2,5% à 10% de souches résistantes chez les greffés d'organes avec une prévalence plus forte observée chez les greffés de moelle osseuse (6,5% à 14,3%) (Danve-Szatanek *et al.*, 2004).

La résistance des HSV à l'aciclovir est liée à des mutations survenant sur les gènes UL23 et UL30 codant respectivement pour la TK et l'ADN polymérase, les deux enzymes impliquées dans le mécanisme d'action de l'aciclovir (Roizman *et al.*, 2007).

Une ADN polymérase fonctionnelle est indispensable pour la réplication virale alors que la TK ne l'est pas, il y a donc plus de chance d'avoir un mutant résistant viable si la mutation porte sur le gène de la TK que sur celui de l'ADN polymérase. Ceci explique que 95% des cas de résistance sont dus à une mutation sur le gène de la TK soit le gène UL23.

La persistance de lésions herpétiques sans amélioration après une semaine de traitement par aciclovir, ou l'apparition de nouvelles lésions satellites sous traitement, doit faire suspecter un échec thérapeutique et une éventuelle résistance à l'aciclovir.

8.2 Autres molécules disponibles

8.2.1 Famciclovir

Le famciclovir est la prodrogue administrable par voie orale du penciclovir.

Le famciclovir est rapidement transformé *in vivo* en penciclovir qui a une activité *in vitro* sur les virus HSV-1 et HSV-2, le VZV, Epstein-Barr et CMV.

La thymidine kinase virale transforme le penciclovir en un dérivé monophosphate qui est lui-même transformé en penciclovir triphosphate, qui persiste dans les cellules infectées pendant plus de 12 heures et inhibe l'élongation de la chaîne d'ADN viral par inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine triphosphate dans l'ADN viral en cours de formation, stoppant ainsi la réplication de l'ADN viral (Dictionnaire Vidal, 2011).

Le penciclovir triphosphate se trouve à des concentrations à peine détectables dans les cellules non infectées par le virus.

Comme pour l'ACV, la forme de résistance la plus fréquente dans des souches de HSV est une déficience de production de l'enzyme thymidine kinase (TK).

Le famciclovir est commercialisé sous le nom d'Oravir®, et est administré par voie orale.

Il est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez le patient adulte immunocompétent, et dans le traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé.

Il est indiqué dans :

- le traitement du premier épisode (250 mg 3fois/j pendant 5 jours) ou des récurrences (125 mg 2fois/j pendant 5 jours) d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent,
- le traitement des récurrences d'herpès génital chez le patient immunodéprimé (500mg 2fois/j pendant 7 jours)
- la prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent (250mg 2fois/jour pendant 12 mois maximum), ou immunodéprimé (500mg 2fois/jour).

Dans tous les cas, le traitement devra être initié le plus rapidement possible après l'apparition des signes prodromaux (picotements, brûlures, démangeaisons, douleurs) ou des lésions.

La clairance du penciclovir étant réduite en cas d'altération de la fonction rénale, une adaptation posologique devra s'effectuer chez l'insuffisant rénal.

L'Oravir® peut être pris sans tenir compte des repas.

Les principaux effets indésirables rapportés lors des études cliniques étaient des céphalées et nausées d'intensité légère à modérée (Dictionnaire Vidal, 2011).

8.2.2 Ganciclovir

Le ganciclovir est une molécule active sur les herpes virus et notamment sur le CMV.

C'est un nucléoside qui inhibe in vitro la réplication des HSV-1, HSV-2 et CMV, il est transformé en ganciclovir triphosphate, sa forme active (cette phosphorylation s'effectue préférentiellement dans les cellules infectées) (Dictionnaire Vidal, 2011).

Le ganciclovir triphosphate exerce son activité en inhibant la synthèse de l'ADN viral par deux mécanismes, inhibition compétitive des ADN-polymérases virales et incorporation directe dans l'ADN viral, ce qui a pour effet d'arrêter son élongation.

Le ganciclovir est commercialisé sous le nom de Virgan®, gel ophthalmique, et est indiqué dans le traitement des kératites aiguës superficielles dues au virus HSV.

On l'utilisera en instillation dans le cul de sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter, à raison de 1 goutte 5 fois/jour jusqu'à réépithélialisation cornéenne, puis 1 goutte 3fois/jour pendant 7 jours.

Habituellement, la durée de traitement ne dépasse pas 21jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : sensations de brûlures ou de picotements, irritations et vision trouble (Dictionnaire Vidal 2011).

Le ganciclovir est également commercialisé sous le nom de Cymevan®, lyophilisat pour usage parentérale dans le traitement des infections disséminées à CMV au cours du Sida.

8.3 Traitements alternatifs à une résistance à l'ACV

En cas d'échec thérapeutique avec l'aciclovir, un changement de traitement doit être envisagé, et étant donné que 95% des résistances sont dues à des mutations sur le gène de la TK, le nouveau traitement doit faire appel à des molécules dont le mécanisme d'action est indépendant de cette enzyme, comme le foscarnet ou le cidofovir.

8.3.1 Foscarnet (PFA)

Le PFA est un antiviral à action directe, il ne nécessite pas de phosphorylation par la thymidine kinase pour être actif. C'est un analogue du pyrophosphate, il se lie au site de fixation des pyrophosphates de l'ADN polymérase, et bloque ainsi la libération de pyrophosphate du nucléoside triphosphate et donc l'élongation de la chaîne d'ADN (Page *et al.*, 1999).

Cette molécule est administrée uniquement par voie parentérale du fait de sa faible biodisponibilité par voie orale (12 à 22%) (Page *et al.*, 1999).

Il est indiqué dans le traitement d'attaque des infections muco-cutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

Le foscarnet sera administré pendant 2 ou 3 semaines ou jusqu'à cicatrisation des lésions (Dictionnaire Vidal, 2011).

La dose habituelle est de 80 mg/kg/j en deux perfusions sur une heure minimum chacune chez les patients à fonction rénale normale.

En cas de réponse jugée insuffisante, cette dose pourra être portée à 120 mg/kg/j habituellement en trois perfusions.

Le traitement doit être associé à une hydratation.

La toxicité rénale constitue l'inconvénient majeur du foscarnet, une surveillance particulière doit donc être réalisée régulièrement durant le traitement et une adaptation posologique est indispensable selon la fonction rénale.

Le foscarnet possède aussi la faculté de chélater les ions métalliques bivalents comme le calcium, des contrôles sanguins doivent donc être réalisés régulièrement durant le traitement.

En pratique, ce traitement est réservé à l'usage hospitalier, et est commercialisé sous le nom de Foscavir®.

8.3.2 Cidofovir

Le cidofovir constitue une seconde alternative en cas de résistance à l'aciclovir.

C'est un analogue nucléotidique, donc monophosphorylé de la cytidine. Pour être actif, il doit subir deux phosphorylations par des kinases cellulaires mais il ne requiert pas la TK pour sa première phosphorylation.

L'incorporation du cidofovir dans l'ADN viral entraîne une réduction de la vitesse de synthèse de l'ADN viral, puisqu'il inhibe de façon compétitive l'ADN polymérase.

Comme le foscarnet, le cidofovir est actif contre les souches d'HSV résistantes à l'aciclovir ayant une mutation de la TK, et ne s'administre que par voie parentérale (Snoeck, 2000).

Son principal effet indésirable est la néphrotoxicité dose-dépendante (Dictionnaire Vidal, 2011).

Avant chaque administration de cidofovir, il est nécessaire de doser la créatinine sérique et le taux de protéines dans les urines. Le cidofovir doit être administré avec du probénécide par voie orale et du sérum physiologique par voie intraveineuse.

Même si le cidofovir peut être une alternative à l'aciclovir en cas de résistance, il n'a pas été approuvé dans cette indication et n'est indiqué que dans le traitement de la rétinite à Cytomégalovirus chez les patients atteints du SIDA.

Ce traitement est commercialisé sous le nom de Vistide® et est réservé à l'usage hospitalier.

8.4 Autres traitements disponibles à l'officine

8.4.1 Huiles essentielles

Parmi les huiles essentielles recommandées contre l'herpès, on trouve le tea tree, le ravintsara ou encore le niaouli, reconnues pour leur effet antiviral.

De manière générale, on n'utilisera pas les huiles essentielles chez l'enfant de moins de 7ans, chez la femme enceinte et allaitante, en cas d'allergie à l'un des composants de l'huile essentielle, en cas d'asthme ou d'épilepsie.

8.4.1.1 Tea Tree (Arbre à thé, *Melaleuca alternifolia*)

L'arbre à thé est un arbuste qui se développe dans les régions humides d'Australie. Ses feuilles étroites et lancéolées sont ponctuées de glandes à essence bien visibles.

L'huile essentielle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des rameaux de coupe.

L'utilisation traditionnelle des feuilles en tisane lui a valu son appellation (infusion).

Il s'agit d'une huile anti-infectieuse indiquée pour les états grippaux, les aphtes, les maux de bouche, les rhinites, sinusites et angines, l'acné, la perlèche, les furoncles ; elle possède une activité antimycosique mise à profit dans le traitement des mycoses cutanées.

Elle s'utilise par voie orale et cutanée principalement, mais elle peut être diffusée associée à d'autres huiles essentielles pour assainir à raison de 10 minutes par demi-heure.

Dans le traitement de l'herpès, elle est indiquée en application locale sur la lésion, utilisée pure ou en association à l'huile essentielle de Niaouli, ou encore dans une noisette de crème hydratante ou à base d'aciclovir (Goeb, Pesoni, 2010).

8.4.1.2 Ravintsara (*Cinnamomum camphora*)

Le Ravintsara est un arbre originaire de Chine et acclimaté à Madagascar et à la Réunion. L'appellation Ravintsara signifie en malgache « bonne feuille » (Goeb, Pesoni, 2010).

L'huile essentielle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des feuilles principalement en saison sèche.

L'huile essentielle de Ravintsara est réputée pour être l'huile antivirale de référence.

Elle est indiquée pour la grippe, le zona, l'herpès, les angines, laryngites, bronchites, rhinopharyngites. Elle possède des propriétés fluidifiantes et expectorantes, ce qui l'indique en cas de sinusite ou de bronchite (Goeb, Pesoni, 2010).

Elle constitue également un bon tonique psychique en cas de fatigue ou de déprime.

Elle peut être utilisée en diffusion, par voie orale ou par voie cutanée.

Dans le cas d'herpès labial, on l'utilisera localement en appliquant une goutte d'huile essentielle pure sur la lésion herpétique 5 fois par jour. Elle peut également être diluée dans une noisette de crème hydratante ou encore dans une noisette de crème à base d'aciclovir.

8.4.1.3 Niaouli (*Melaleuca quinquenervia*)

Le Niaouli est un arbre sauvage originaire de Nouvelle Calédonie. L'huile essentielle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des rameaux feuillus (Goeb, Pesoni, 2010).

Il possède les propriétés suivantes :

- Antivirale pour le traitement des rhinopharyngites, sinusites, bronchites, trachéites, l'herpès et le zona
- Fluidifiante et expectorante dans le traitement des sinusites et des bronchites
- Cicatrisante pour les brûlures et les coups de soleil.

On peut l'utiliser par voie orale et par voie cutanée, la diffusion est également possible (Goeb, Pesoni, 2010).

On l'utilisera localement sur la lésion herpétique en application pure ou diluée dans une crème à raison de 5 applications par jour.

8.4.2 Homéopathie

Pour lutter contre l'herpès, un traitement de fond est toujours indiqué.

Plusieurs types de remèdes homéopathiques peuvent ainsi être utilisés.

Vaccinotoxinum 9 CH, à raison d'1 dose dès l'apparition des premiers symptômes est indiqué pour toutes les formes d'herpès.

Pour compléter ce traitement, il est conseillé de prendre Rhus toxicodendron 15 CH, à raison de 5 granules toutes les 2 heures ainsi que Staphysagria 9 CH, à raison de 5 granules 4 fois par jour (Masson, 2013).

Au stade prodromique, il est possible d'éviter l'éruption ou de la rendre fugace en prenant dès la sensation de brûlure une dose de Sulfur 7 ou 9 CH ou une dose de Sulfur iodatum 7 ou 9 CH ; une heure après, une dose de Vaccinotoxinum 9 CH et enfin, une ou deux heures après, une dose de Rhus toxicodendron 15 CH.

Pour traiter l'herpès génital, il convient de combiner l'utilisation de Vaccinotoxinum 9 CH avec des remèdes tels que Borax 9 CH ou Rhus toxicodendron 15 CH, à raison de 5 granules toutes les 2 heures.

En cas de prurit important, il convient plutôt de prendre du Croton triglium 9 CH, en ayant soin de respecter la même posologie.

En cas de sciatalgie accompagnant les symptômes, il est possible de prendre 5 granules d'*Hypericum perforatum* 9 CH toutes les deux heures.

Enfin, si la crise survient à la suite d'une contrariété, il conviendra de prendre 5 granules de *Staphysagria* 9 CH quatre fois par jour.

Au stade des croûtes, les deux remèdes les plus souvent indiqués sont :

_ *Mezereum* 5 H lorsque les lésions se remplissent d'un liquide blanchâtre et sont rapidement remplacées par des croûtes qui démangent.

_ *Graphites* 5 H si les vésicules, brûlantes et piquantes, d'où coule un liquide jaunâtre sont remplacées par des croûtes qui ne démangent plus.

8.4.3 Phytothérapie

8.4.3.1 Cyprès (*Cupressus sempervirens*)

Le cyprès est un arbre qui peut atteindre 25 mètres de hauteur. Originaire d'Europe orientale et d'Asie occidentale, il pousse en particulier sur le pourtour méditerranéen. Son écorce gris rougeâtre exhale une très forte odeur de térébenthine.

In vitro (en laboratoire), les proanthocyanidines (PAC) de cyprès ont été testées sur différents virus. Leur mode d'action est double : non seulement elles entravent l'adhérence des virus sur leurs cellules hôtes, ce qui limite leur multiplication, mais en plus elles induisent une lyse, une destruction des virus, ce qui permet la diminution rapide de la charge virale. Des études menées chez des souris montrent que l'administration quotidienne d'une solution de PAC de cyprès à 0,5 % pendant 7 jours avant l'inoculation du virus de la grippe permet de garder en vie 90 % des rongeurs, contre 40 % dans le groupe témoin non traité (Jeanblan, 2013).

L'herpès labial est efficacement combattu par l'association de cyprès et d'échinacée, par voie orale et en application locale. Le soulagement est rapide et la cicatrisation accélérée. En stimulant l'immunité, l'échinacée complète l'action anti-herpétique du cyprès, qui a été démontrée même dans les formes résistant au médicament synthétique de référence.

Au niveau génital, il faut également privilégier l'extrait fluide de cyprès, qui peut être associé à la réglisse pour calmer la douleur.

En rapport avec ses activités antivirales, le cyprès est aussi utile pour lutter contre les infections ORL et pulmonaires (bronchite, grippe...), les maladies de l'enfance (rougeole, rubéole, varicelle, oreillons), ainsi que contre le zona et la mononucléose (Jeanblan, 2013).

Le cyprès est très bien toléré, sans aucune contre-indication, précaution d'emploi ou interactions médicamenteuses.

8.4.3.2 Tanaisie (Tanacetum vulgare)

Des chercheurs britanniques et espagnols ont publié une étude qui montre que la tanaisie commune, une plante utilisée dans la médecine traditionnelle, pourrait constituer un remède efficace contre l'herpès (La dépêche, consulté le 15 avril 2014).

Ils ont découvert que la plante avait la capacité de traiter l'herpès et identifié ses composants actifs.

Cette plante vivace pousse à travers l'Europe et dans le nord de l'Asie, et elle est connue pour ses propriétés antivirales, vermifuges et insectifuges.

Cependant, les chercheurs qui ont examiné les extraits des racines et des autres parties de la plante, disent qu'il reste beaucoup de recherches à effectuer avant d'utiliser la tanaisie comme traitement contre l'herpès. Certains composants de la tanaisie peuvent être toxiques.

8.4.3.3 Propolis

Produit difficile et coûteux à récolter, la Propolis est présente en petite quantité dans le miel.

Ses vertus reposent essentiellement sur la présence de flavonoïdes, qui favorisent les défenses de l'organisme contre les agressions multiples (bactériennes, fongiques, virales) (Précis de phytothérapie, 2010).

Dénuée de toxicité, la Propolis est un antibiotique très actif.

Toutes ces propriétés antiseptiques sont largement mises à profit pour lutter contre les infections des voies respiratoires (bronchites, pharyngites, angines, rhinites...) et, de façon plus générale, pour stimuler les défenses immunitaires.

Il est utilisé en association avec le thym et l'échinacée dans la prévention des récurrences herpétiques (Précis de phytothérapie, 2010).

8.4.3.4 Echinacée

Familière des indiens d'Amérique du Nord qui l'utilisaient pour traiter les morsures de serpent et les plaies, l'Echinacée fut la plante la plus employée aux Etats-Unis au XIX^e siècle.

Les actifs, issus de la racine, sont nombreux.

On distingue des polysaccharides qui protègent les cellules des agressions virales, des alkamides aux propriétés antibactériennes et antifongiques et d'autres éléments aux effets anti-inflammatoires (Précis de phytothérapie, 2010).

Ces principes agissent notamment en augmentant le taux de globules blancs et en favorisant la synthèse d'une molécule essentielle à l'immunité, l'interféron.

Les recherches ont porté essentiellement sur les effets de l'échinacée dans le traitement du rhume ordinaire et celui des troubles respiratoires chroniques. L'analyse des résultats des 5 études cliniques différentes est en faveur de l'activité immunomodulatrice de l'Echinacée (Précis de phytothérapie, 2010).

Elle doit être prise en cure de 1 à 3 mois en début de chaque hiver pour se prémunir contre les infections à répétition.

Elle peut également être utilisée en prévention lorsque l'organisme est soumis à des stress ou des conditions d'affaiblissement physique ou moral qui dépriment le système immunitaire.

On l'utilisera dans la prévention de l'herpès en association avec la Propolis et la Thym.

8.4.3.5 Thym

Le thym possède des feuilles riches en huiles essentielles dont les propriétés sont mises à profit en phytothérapie.

Le thym possède des vertus antiseptiques utilisées pour soigner les infections pulmonaires, il se révèle également efficace pour traiter les troubles intestinaux à type de ballonnements (Précis de phytothérapie, 2010).

Il possède des propriétés stimulantes et antivirales et peut, à ce titre, être utilisé pour prévenir les récurrences d'herpès ou de zona.

Il sera, dans cette indication préventive, utilisé en association avec la Propolis et l'Echinacée.

8.4.4 Spécialités

8.4.4.1 Erazaban® (docosanol 10%)

Le docosanol à 10 % a été comparé au placebo (contenant du polyéthylène glycol) lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle et contrôlées. Au total 737 adultes ont été randomisés. Les patients ont débuté le traitement avec un prodrome ou une phase érythémateuse d'une réapparition aiguë de l'herpès orofacial. La population en intention de traiter consistait en 370 patients sous docosanol et 367 patients sous placebo. La durée moyenne de guérison était de 4,1 jours dans le groupe docosanol et de 4,89 jours dans le groupe placebo, avec une différence de 17,5 heures (0,7 jour).

Il est indiqué dans le traitement des stades précoces (phase prodrome ou phase érythémateuse) d'une infection à herpès simplex labial (bouton de fièvre) chez le patient immunocompétent.

Le mécanisme exact de l'activité antivirale du docosanol est inconnu. Les études in vitro indiquent que le docosanol joue un rôle dans la fusion entre le virus et la membrane plasmique inhibant ainsi la captation intracellulaire et la réplication du virus. Les études in vitro montrent que les cellules traitées par docosanol résistent à des infections à virus à enveloppe lipidique comme le HSV-1. Le docosanol n'a aucun effet sur les virus non enveloppés.

La crème ERAZABAN® doit être utilisée dès les premiers symptômes de l'herpès.

Elle raccourcit la durée de guérison et soulage les symptômes de l'herpès labial tels que les démangeaisons, les douleurs, les picotements et les sensations de brûlure.

La crème ERAZABAN® peut être utilisée par les adultes et les jeunes à partir de 12 ans, ainsi que pendant l'allaitement.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du docosanol chez la femme enceinte.

Une mince couche doit être appliquée à l'endroit affecté dès l'apparition des premiers symptômes et ce, jusqu'à la guérison soit pendant 4 à 6 jours, au maximum pendant 10 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et les réactions au point d'application telles que sécheresse cutanée, ou rougeurs (Vidal, consulté le 20 mars 2014).

8.4.4.2 Cuterpès® (ibacitabine 1%)

Ce gel s'applique localement, 3 à 10 fois par jour, sur les lésions herpétiques siégeant exclusivement sur les lèvres.

Le traitement sera d'autant plus efficace qu'il est débuté de façon précoce, dès les premiers symptômes annonçant une poussée herpétique (Vidal, consulté le 20 mars 2014).

La durée du traitement est adaptée à chaque cas mais ne doit pas dépasser 10 jours.

8.4.4.3 HerpApaisyl®

Il s'agit d'une spécialité présentée sous forme d'un baume à appliquer dès les premiers symptômes du bouton de fièvre.

On l'applique 5 fois par jour.

La formule de HerpApaisyl® est la suivante:

- Le Petrolatum permet la formation d'une barrière protectrice contre les agressions extérieures. Il facilite le processus de cicatrisation et évite le développement d'agents infectieux.

- L'extrait de Propolis purifié, un complexe naturel utilisé depuis l'Antiquité pour ses propriétés bienfaisantes sur la peau. Les études montrent qu'il présente une action anti-douleur et réparatrice.

Des études cliniques ont démontré une diminution moyenne de la durée de la poussée de 4 jours versus placebo (Apaisyl, consulté le 20 mars 2014).

8.4.4.4 Acura®

Il s'agit d'un gel transparent invisible qui recouvre le bouton, puis l'imprègne et va inhiber localement de façon biomécanique le processus inflammatoire douloureux. Ce gel est composé de TGO complex (Triesters de Glycérol Oxydés d'acides gras essentiels) d'origine végétale.

Son action limite la perte insensible en eau (P.I.E) et favorise la microperfusion tissulaire sous-jacente. Acura® permet une véritable accélération de la reconstruction de la muqueuse labiale saine.

Il conviendra d'appliquer Acura® dès les premières sensations de picotements et de brûlures et 5 fois par jour, jusqu'à disparition des signes visibles d'herpès (Acura, consulté le 20 mars 2014).

8.4.4.5 Patchs cicatrisants(Compeed)

Le Compeed® Patch Bouton de Fièvre est un dispositif médical qui traite les boutons de fièvre comme des plaies. Sa technologie de cicatrisation garde la plaie due au bouton de fièvre au niveau d'humidité qui assure des conditions de cicatrisation optimales.

Il a été prouvé cliniquement que le Compeed® Patch Bouton de Fièvre est une alternative efficace et bien tolérée à la crème à base d'aciclovir 5 % pour le traitement de lésions labiales d'herpès simplex en terme de vitesse de guérison.

Le patch bouton de fièvre permet un soulagement des sensations de douleurs, de brûlures et de démangeaisons, il prévient la formation de croûtes, il empêche le patient de toucher à son bouton de fièvre, ce qui évite la contamination et permet d'appliquer de la crème et du maquillage par-dessus le patch.

Il constitue une couverture et protection discrète, le bouton de fièvre est moins visible, la gêne est réduite et la vie sociale protégée, ce qui permet une plus grande confiance en soi des patients.

Compeed® Patch Bouton de Fièvre est constitué d'un hydrocolloïde ultra fin, l'hydrocolloïde-075 qui présente une meilleure respirabilité que les hydrocolloïdes standards, ce qui implique que les exsudats de la plaie s'évaporent plus vite. Le film hydrocolloïde est imperméable à l'eau, aux impuretés et aux bactéries, ce qui réduit le risque d'infection (Compeed, consulté le 20 mars 2014).

Il convient de conseiller aux patients de ne pas retirer le patch tant que celui-ci ne se décolle pas naturellement de la peau.

Cela se produit environ 8 heures après l'application, il faut alors tirer dessus doucement parallèlement à la peau pour le retirer.

Il existe une référence de patchs destinés à être portés la nuit, contenant un extrait de tanaïsie (*Tanacetum vulgare*), favorisant ainsi d'avantage la cicatrisation.

9 Conseils à l'officine

De manière générale, le pharmacien devra clairement exposer les principes de la maladie, notamment les notions de latence, de récurrence, ainsi que la contagiosité de l'herpès.

9.1 Conseils face à un patient atteint d'herpès labial

9.1.1 Conseils à apporter à une demande spontanée au comptoir

La demande de conseils face à un herpès labial est très fréquente en pharmacie d'officine.

Il s'agit le plus souvent d'une demande chez des patients ayant connaissance de leur pathologie et ayant de ce fait identifié le problème.

Ces patients sont souvent demandeurs d'un produit efficace et qui agisse rapidement en favorisant la cicatrisation.

Le pharmacien dispose alors des différents produits cités précédemment, qu'il accompagnera des conseils élémentaires, c'est-à-dire la fréquence des applications (5 fois par jour), une efficacité optimale lorsque le produit est appliqué dès les premiers signes et le fait de se laver les mains après contact avec la lésion.

Moins fréquemment, le patient n'a pas identifié le problème, il faudra dans ce cas poser les questions nécessaires même si la clinique est très souvent caractéristique.

Le patient a-t-il ressenti des brûlures ou picotements avant même l'apparition de la lésion ?

A-t-il été exposé au soleil de manière prolongée ?

Ressent-il ces derniers temps une fatigue importante ? ou a-t-il subi un choc émotionnel ? une poussée de fièvre ?

Tous ces critères permettent d'orienter vers une lésion herpétique ou non.

Attention au diagnostic différentiel avec l'impétigo (croûtes jaunâtres qui ont tendance à s'étendre alors que l'herpès à la phase croûteuse est en phase de régression), la maladie pied-main-bouche (vésicules ne formant pas de groupes) mais le bouquet vésical est souvent très caractéristique.

Dans le cas où la lésion herpétique est clairement identifiée, le pharmacien devra s'assurer que le patient est conscient de la contagion de l'infection et qu'il doit, de ce fait respecter des règles d'hygiène.

Il faut éviter de gratter les lésions pour éviter une dissémination.

Les baisers seront à proscrire, le lavage des mains devra être systématique après contact avec la lésion, il faudra éviter de se gratter les yeux pour prévenir une auto-inoculation.

Il faudra toujours utiliser son propre linge de toilette, ne pas échanger baumes hydratants ou rouges à lèvres.

Le contact avec un nourrisson sera le moins étroit possible, surtout pas de baisers et le contact avec une personne atteinte de dermatite atopique nécessitera des précautions, avec le risque de surinfection cutanée que cela représente.

Il faudra également prendre des précautions face à un sujet immunodéprimé, ou à une femme enceinte.

Les rapports buco-génitaux sont à proscrire, car le virus Herpès simplex siégeant au niveau labial peut siéger au niveau génital.

Le pharmacien s'assurera également que le patient est conscient de la récurrence de l'herpès et lui indiquera les différents facteurs déclenchant afin de les éviter, dans la mesure du possible : l'exposition au soleil qui nécessitera l'application préalable d'une protection solaire, la fièvre, le stress, les infections, les règles.

Le port de lentilles de contact est à déconseiller, à moins d'avoir une hygiène très stricte mais le risque de contamination et d'auto-inoculation au niveau oculaire est évidemment plus important.

L'application d'alcool ou de dermocorticoïdes sur les lésions est à déconseiller.

Un antiseptique aqueux peut par contre être conseillé en cas de lésions surinfectées.

Chez un patient qui subit de nombreux épisodes de poussées herpétiques, il sera essentiel d'orienter vers une consultation médicale afin de mettre en place un traitement de fond s'il souffre de plus de 6 récurrences par an ou bien encore afin d'effectuer un bilan plus complet, et de vérifier l'absence de co-infection et/ou d'immunosuppression.

Il est important de préciser que les produits disponibles en pharmacie sont d'autant plus efficaces qu'ils sont appliqués très rapidement après les premiers signes de picotements et brûlures, ou dès les premiers symptômes.

9.1.2 Conseils face à un patient présentant une prescription

Ce type de patient connaît la pathologie puisqu'il a, de lui-même consulté le médecin qui lui prescrit un traitement de crise ou encore un traitement de fond si le patient présente des récurrences fréquentes le plus souvent plus de 6 /an ou si les poussées sont très importantes.

Il est indispensable de préciser à nouveau les règles d'hygiène, les facteurs déclenchants, le risque de contagion....même si ce patient est souvent déjà informé.

On précisera à ce patient comment prendre rigoureusement son traitement :

- Zelitrex® (valaciclovir) 500mg 2 comprimés 3 fois/jour pendant 7 jours
- Zovirax® (aciclovir) 5% crème 1 application 5 fois/jour

Ou encore s'il s'agit d'un traitement de fond :

- Zelitrex® (valaciclovir) 500mg 1 comprimé par jour pendant une durée de 6 mois ou 1 an.

Une bonne hydratation est nécessaire.

Cas de la prescription chez l'enfant

Chez l'enfant âgé de 3mois à 2 ans, âge où les anticorps spécifiques d'origine maternelle ont disparu alors que le système immunitaire n'est pas encore mature, on traitera la primo-infection par l'aciclovir par voie orale à raison de 5mg/kg/jour pendant 7 jours.

On traitera de la même façon les enfants en dehors de ces âges lorsque l'atteinte sera très sévère.

9.2 Précautions chez le nouveau-né

L'infection herpétique peut s'avérer très grave chez le nourrisson, c'est pourquoi certains conseils sont nécessaires.

Il faut recommander aux parents d'éviter tout contact entre des personnes potentiellement contaminantes et le nouveau-né (personnel soignant infecté, contre-indication de l'allaitement en cas d'herpès mammaire). Lors des premiers jours de la vie, le nourrisson est vulnérable car son système de défenses immunitaires est encore immature et mal armé pour lutter contre certaines maladies.

A ce stade, la contamination par le virus de l'herpès peut se faire par le baiser d'une personne porteuse présentant un herpès labial. Il est important que les équipes obstétricales et pédiatriques soient informées des éventuels antécédents d'herpès génital du couple.

Des mesures spécifiques de prévention seront alors instaurées lors des premiers soins du bébé.

Pour diminuer les risques de transmission, les parents et toute personne en contact avec l'enfant doivent impérativement se laver soigneusement les mains avant de prendre l'enfant, séparer leurs serviettes et gants de toilette de ceux du bébé, ne pas embrasser l'enfant en cas de « bouton de fièvre ».

Il faudra consulter rapidement le médecin traitant si le bébé :

- présente des petites cloques transparentes sur la peau
- a un œil rouge, qui pleure en permanence
- change de comportement (refus de prendre le biberon, endormissement pendant la toilette ou les repas, irritabilité excessive...)
- a une fièvre persistante, des convulsions.

9.3 Conseils face à un patient atteint d'herpès génital

Le patient présentant un herpès génital se présente dans la majorité des cas à l'officine avec une prescription médicale. Toutefois, dans le cas où un patient se présente au comptoir en décrivant des lésions génitales évocatrices d'herpès, le pharmacien devra l'orienter vers une consultation médicale.

Ce type d'ordonnance comportera :

- Zelitrex® (valaciclovir) 500mg 2 comprimés 3 fois/jour pendant 1 semaine
- Zovirax® (aciclovir) 5% crème en application 5 fois/jour pendant 1 semaine

L'ordonnance peut être assortie d'antalgiques en cas de douleur importante, de savons antiseptiques en cas de lésions infectées.

Le pharmacien insistera sur le fait que le patient doit suivre rigoureusement la prescription de son médecin en prenant les comprimés 3 fois par jour, et en appliquant la crème 5 fois par jour.

Les règles d'hygiène doivent être rappelées, avec une désinfection des lésions en cas de ruptures des vésicules herpétiques, un lavage soigneux des mains après contact avec les lésions lors notamment de l'application de la crème.

Pour la toilette intime, qui devra être biquotidienne, on conseillera au patient d'utiliser un savon doux et apaisant tel que Saforelle® ou Hydralin Apaisa®.

On conseillera de sécher les zones en tamponnant, sans frotter.

L'utilisation d'antiseptiques type Dakin® ne doit pas être excessive, au risque de déstabiliser l'équilibre de la flore locale et d'entraîner des irritations.

Une crème apaisante type Saforelle® ou Saugella® douceur pourra être conseillée en complément.

En cas de lésions suintantes, des soins locaux cicatrisants pourront être conseillés type Cicalfate®, Cicabio® ou encore Cytelium®.

Les bains de siège ou l'application de compresses d'eau froide peuvent être conseillées pour leur effet apaisant, et antalgique.

On conseillera le port de sous-vêtements en coton, ainsi que le port de vêtements amples, il faut éviter les vêtements serrés ou le synthétique, qui favorisent la transpiration et les frottements.

Attention au linge de toilette qui ne devra pas être partagé.

Les rapports sexuels sont à proscrire lors de la poussée (ils sont le plus souvent impossibles) même en utilisant le préservatif qui ne protégerait que des lésions présentes sur le sexe (le virus peut être présent à proximité).

Le virus herpétique peut être transmis à un partenaire en dehors des poussées car il peut être présent au niveau des muqueuses, c'est pourquoi il est préférable d'utiliser des préservatifs, les risques de transmission sont ainsi limités.

On précisera le caractère récidivant des poussées herpétiques, ce qui amènera parfois le médecin à prescrire un traitement de fond comme suit :

Zelitrex (valaciclovir) 500mg 1 comprimé par jour pendant 6 à 12 mois, il s'agit du même schéma de traitement préventif que pour l'herpès labial.

Il faut que le patient comprenne qu'il héberge à présent un virus qui restera omniprésent et s'exprimera par poussées tout au long de sa vie, avec le risque de transmission que cela engendre.

Chez la femme en âge de procréer, il faut insister sur le fait qu'un suivi gynécologique régulier est nécessaire, notamment dans le cadre d'une grossesse, et que la présence d'un épisode herpétique génital devra être signalé, même s'il a été isolé.

9.4 Conseils face à un patient présentant un herpès oculaire

L'herpès oculaire fait le plus souvent suite à une auto-inoculation, dans 72% des cas, il est associé à une atteinte cutanée ou labiale. Le patient se présentant au comptoir pour un conseil devra être questionné sur la récente poussée d'une infection herpétique (si celle-ci n'est pas encore visible). On insistera dans ce cas sur l'importance des règles d'hygiène déjà citées précédemment, visiblement non respectées.

Attention, les symptômes sont discrets au début, proches d'une conjonctivite (yeux rouges, larmoyants, sensation de grain de sable sous la paupière).

Lorsque le pharmacien pense avoir identifié le problème, ou en cas de doute, il oriente le patient vers une consultation ophtalmologique en urgence.

L'automédication est fortement déconseillée avant que le médecin ne pose le diagnostic, en effet, certains traitements pourraient accentuer les symptômes et faire flamber l'infection.

Les lavages oculaires peuvent être conseillés sans danger.

Le port de lentilles de contact est évidemment à proscrire.

Les récurrences devront également être évoquées, ainsi que les facteurs déclenchant tels que l'exposition au soleil nécessitant le port de lunettes de soleil, une chirurgie oculaire ou une corticothérapie locale.

Ces situations ainsi qu'une récurrence de plus de 4 épisodes par an, pourront nécessiter un traitement préventif par aciclovir.

Lors de la présentation d'une ordonnance, on rappellera au patient que l'Aciclovir 3% en pommade doit être appliquée 5 fois par jour, après lavage oculaire, en prenant soin de ne pas toucher l'œil afin de ne pas contaminer le tube.

9.5 Prise en charge psychologique du patient

L'herpès est une maladie récurrente, incurable, mais n'ayant pas d'issue fatale.

Cette maladie est trop souvent banalisée et non prise en charge sur le plan psychologique. C'est la récurrence de l'herpès qui vient à empoisonner la vie des patients qui en sont atteints.

C'est cet impact majeur sur la qualité de vie des patients que le corps médical ne doit pas négliger.

Au sentiment d'atteinte à l'intégrité physique et au stress, s'ajoute la crainte du regard de l'autre.

Pour l'herpès labial, ce bouton disgracieux est difficile à camoufler, il peut donner un aspect « sale », il faut quelques jours avant sa cicatrisation au minimum, il peut être douloureux.

Cette infection entraîne un comportement d'évitement envers les proches, la famille, le partenaire.

Pour l'herpès génital, l'atteinte à la vie sexuelle du patient est importante, car la transmission du virus peut avoir lieu en dehors des poussées.

Cette maladie est donc un frein à l'épanouissement sexuel, notamment chez la femme qui peut ressentir des douleurs rendant toute pénétration impossible, s'accompagnant d'un sentiment de honte.

C'est d'ailleurs ce sentiment de honte qui peut pousser certaines patientes à ne pas consulter de spécialiste, ignorant alors l'infection et le virus qu'elles hébergent.

Le patient connaît la sévérité des poussées, les douleurs l'accompagnant, et fera en sorte de ne pas transmettre ce virus à son partenaire, le contraignant à utiliser le préservatif, seul outil vraiment efficace en dehors des poussées.

Le risque de contamination lors d'une grossesse représente un poids psychologique. Il faut rassurer la patiente en expliquant que les traitements préventifs seront mis en place si nécessaire, prévenant les complications.

9.6 Conseils de prévention

L'herpès est une maladie méconnue et dont la prévention ne fait pas l'objet de campagnes de sensibilisation.

On ne se soucie pas assez de l'herpès génital, une maladie sexuellement transmissible qui touche un nombre grandissant de personnes. Seuls 7% des personnes interrogées lors d'un sondage savent que l'herpès se transmet sexuellement, contre 91% pour le SIDA et 26% pour l'hépatite B.

60% des patients atteints d'herpès génital considèrent la performance de leur médecin faible ou seulement acceptable.

Il est évoqué que les connaissances des professionnels de santé sur l'herpès génital sont insuffisantes et que ceux-ci devraient être mieux formés et outillés pour être en mesure de mieux conseiller leurs patients.

Le pharmacien d'officine est en première ligne dans le rôle de prévention, il se doit de donner les conseils qui permettront au patient d'adopter les comportements adaptés.

Pour cela, les règles d'hygiène déjà évoquées doivent systématiquement être rappelées.

Pour ce qui est de l'herpès génital, il est important que les patients connaissent leur pathologie et la manière de contamination car il s'agit bien d'une maladie récurrente, d'une maladie sexuellement transmissible.

Le pharmacien pourra rappeler cette notion face, par exemple, à une demande de pilule du lendemain, moyen pouvant être utilisé dans le cas où aucune précaution n'a été prise lors d'un rapport sexuel.

Il faudra préciser que l'infection par le virus de l'herpès facilite malheureusement l'infection par d'autres agents sexuellement transmissibles tels que le VIH, et inversement. De même, il est important de préciser au patient qu'une infection génitale avec présence d'ulcérations ou d'érosion de la muqueuse représente un facteur de risque de transmission de l'herpès génital.

La diminution du nombre de partenaires sexuels et l'adoption de pratiques sexuelles plus sécuritaires est indispensable, tout comme l'abstinence pendant les périodes symptomatiques.

L'utilisation du préservatif est aujourd'hui le seul moyen efficace de diminuer la transmission.

Les personnes infectées asymptomatiques sont un réservoir et ont un rôle primordial dans la propagation de l'infection.

Le dépistage seul ne peut pas arrêter la dissémination, mais pourrait permettre à ces sujets d'adopter des comportements sexuels plus sécuritaires.

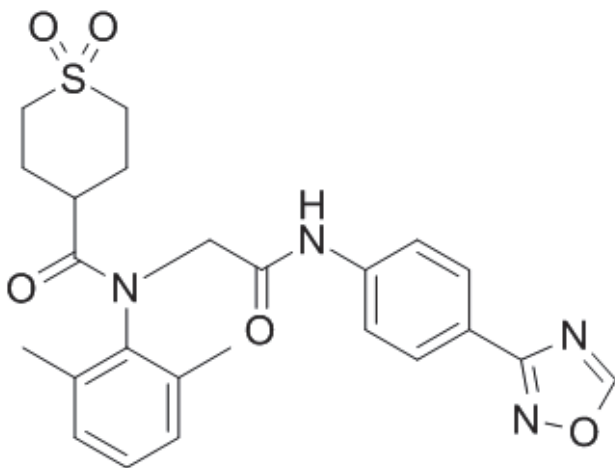
Le pharmacien doit insister sur le risque accru chez les sujets présentant une immunosuppression qui représentent une cible potentielle du virus avec un risque de manifestations graves.

Partie III : Innovation thérapeutique, vers une nouvelle classe d'antiviraux

10 Les inhibiteurs de l'hélicase primase : Présentation

10.1 Structure

Amenamevir



Pritelivir

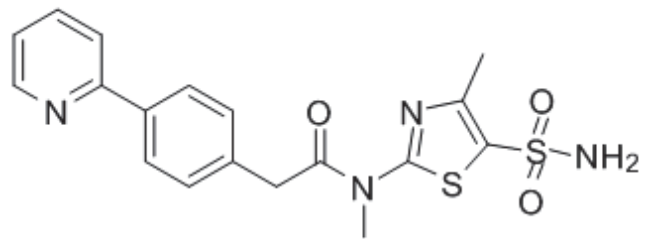


Figure 10 : Schémas de l'amenamevir et du pritelivir

10.2 Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de l'hélicase primase interviennent dans le cycle de l'HSV, au niveau du complexe enzymatique hélicase primase, nécessaire à la réplication virale.

Ce complexe est composé de trois sous unités :

- la sous unité UL 52 qui possède l'activité primase
- la sous unité UL 5 qui possède l'activité hélicase
- la sous unité UL 8 qui est le cofacteur.

La présence des protéines du complexe hélicase primase au niveau de l'origine de réplication permet le lancement du processus réplcatif.

Les activités portées par ce complexe sont indispensables à la réplication, l'hélicase permet l'ouverture de la fourche réplcative, la primase dépose des amorces d'ARN permettant la formation des fragments d'Okazaki sur le brin tardif et la sous-unité accessoire optimise les fonctions des deux protéines précédentes et permet le recrutement d'autres facteurs de la réplication.

L'hélicase intervient donc en premier lieu, elle permet l'ouverture d'acides nucléiques (ADN ou ARN) sous forme double brins.

La primase est une ARN polymérase ADN-dépendante, elle n'utilise comme matrice que de l'ADN simple brin, c'est pourquoi l'activité de l'hélicase lui est indispensable. Elle ne synthétise que de courts fragments d'ARN avant de céder la place à une ADN polymérase qui allonge l'amorce ARN.

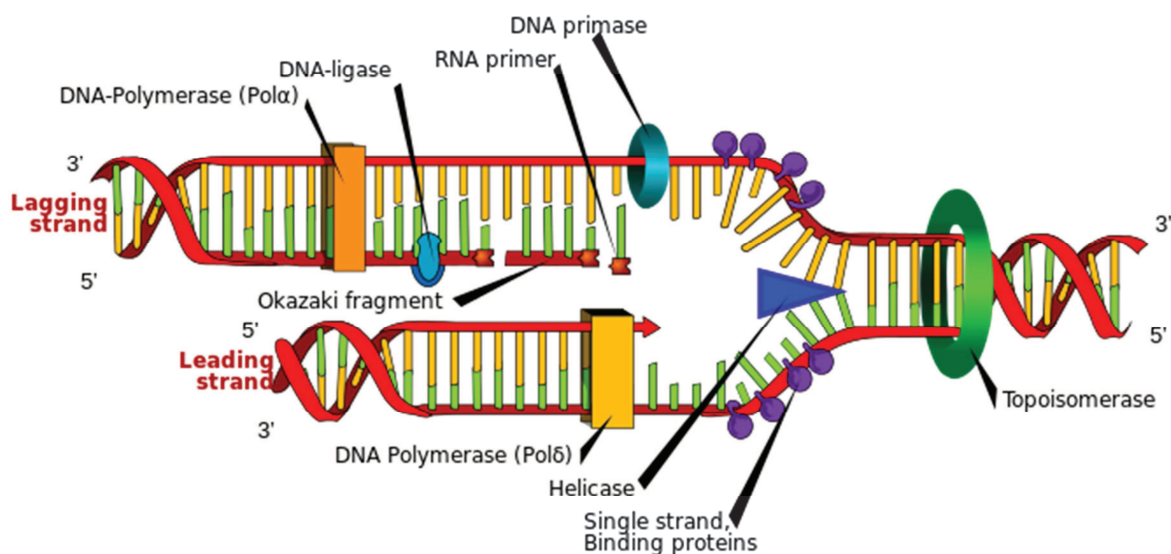


Figure11 : Schéma du rôle de l'hélicase primase dans la réplication virale

(D'après Wikipédia, consulté le 15 Mai 2014)

Les inhibiteurs du complexe hélicase-primase vont donc agir en amont et indépendamment des analogues nucléosidiques tels que l'aciclovir.

Ces inhibiteurs resteraient alors efficaces sur les virus ayant acquis une résistance à ces derniers.

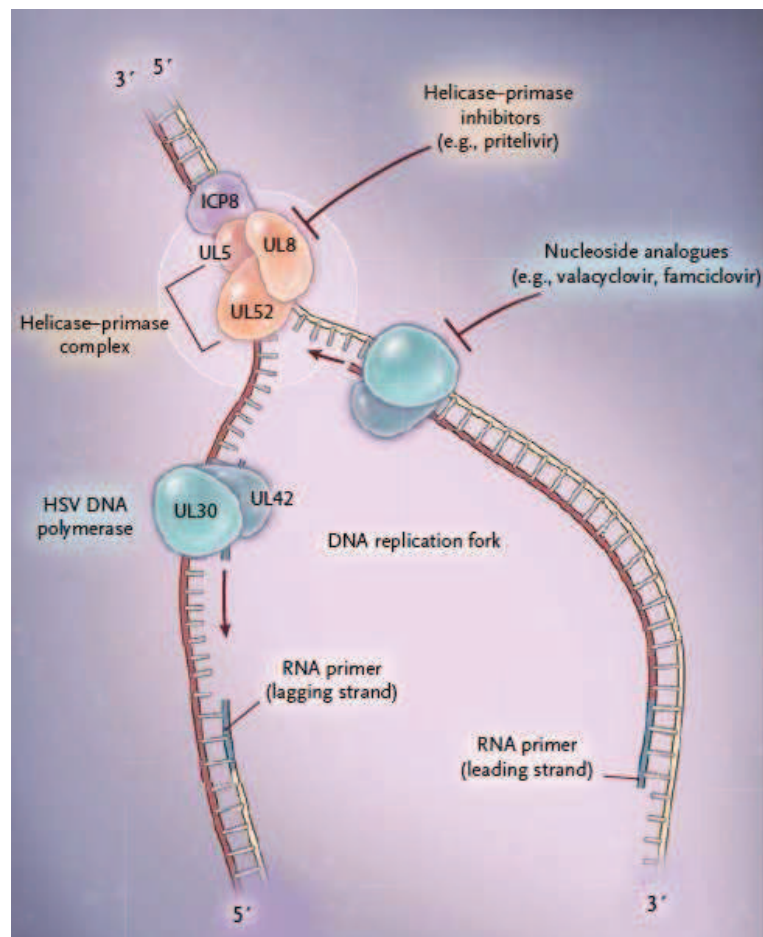


Figure 12: Schéma récapitulatif des sites d'actions des inhibiteurs de l'hélicase primase et des analogues nucléosidiques

11 Etudes de l'amenamivir (ASP2151)

11.1 Etudes d'efficacité

11.1.1 Effet de l'amenamivir sur un modèle d'herpès genital chez le cochon d'Inde

(D'après Katsumata *et al.*, 2011)

Dans cette étude, le modèle du cochon d'Inde est utilisé afin d'étudier l'efficacité antivirale de l'ASP2151, l'herpès génital chez cet animal semble cliniquement proche de l'infection chez l'humain.

On utilise ici le HSV-2, même si l'on sait que HSV-1 peut également provoquer une infection génitale.

L'ASP2151 montre un pouvoir antiviral similaire *in vitro* contre HSV-1 et HSV-2, avec des doses efficaces inférieures à l'aciclovir et au valaciclovir.

La dose efficace pour inhiber 50% des virus est de 0,37mg/kg pour l'ASP2151 lorsqu'elle est de 68mg/kg pour le valaciclovir. Ce qui montre que l'ASP2151 est **184 fois supérieur** au valaciclovir.

Pour refléter le plus précisément la situation chez l'humain, les traitements sont initiés après l'apparition des premiers symptômes, la progression de l'infection et des lésions est stoppée plus rapidement qu'avec le valaciclovir.

La progression des symptômes de l'infection est stoppée avec une réduction significative des symptômes de la maladie après 5 jours de traitement sous ASP2151 et 7 jours de traitement par valaciclovir. Ces résultats indiquent la supériorité de l'efficacité thérapeutique de l'ASP2151 par rapport au valaciclovir.

L'administration orale de l'ASP2151 le jour de l'infection réduit les symptômes de façon dose dépendante, avec non apparition des symptômes à la dose de 30mg/kg.

L'aciclovir montre un effet minime ou inexistant lorsqu'il est administré 72h après le début de l'infection par HSV-2 chez le cochon d'Inde et l'expérience montre que l'efficacité de l'aciclovir est significative sur l'évolution des symptômes lorsque celui-ci est administré tôt, moins de 24h après l'apparition des symptômes. La large fenêtre de temps pour instaurer la thérapeutique représente un atout important pour l'ASP2151.

Lorsque l'ASP2151 est administré après l'apparition des symptômes, l'évolution de la maladie est stoppée de manière plus efficace qu'avec le valaciclovir, avec une réduction significative des lésions au bout de un jour de traitement par ASP2151 à la dose de 30mg/kg alors que l'administration de valaciclovir à la dose de 300mg/kg montre ses premiers effets après trois jours de traitement.

La diminution de la charge virale au niveau de la muqueuse génitale est significative avec l'ASP2151 à la dose de 10 et 30mg/kg, mais n'est pas significative avec l'administration de valaciclovir à la dose de 300mg/kg.

Nous savons que le valaciclovir est utilisé en traitement préventif pour limiter la transmission de l'herpès génital et diminuer les récurrences, en entraînant une diminution de la charge virale. Par contre, le valaciclovir est incapable de se débarrasser du virus au niveau de la muqueuse génitale.

Dans l'étude chez le cochon d'Inde, on constate que le valaciclovir ne diminue pas la charge virale lorsque l'ASP 2151 entraîne, lui, une diminution significative de la charge virale.

En extrapolant ces résultats à l'humain, on peut espérer que l'ASP2151 permette une suppression des récurrences et de la transmission interhumaine.

- Tous ces résultats démontrent un pouvoir et une efficacité supérieurs de l'ASP2151 sur l'HSV en comparaison aux traitements actuels, l'aciclovir et le valaciclovir.

L'amenamevir présente :

Un pouvoir supérieur

Une réduction des symptômes plus rapide

Une diminution de la charge virale plus importante

Un effet en un minimum de temps.

11.1.2 Efficacité de l'amenamévir dans le traitement de la kératite herpétique chez la souris

(D'après Sasaki et al., 2013)

Dans cette étude, on inocule le virus HSV-1 au niveau de la cornée de la souris. Cette infection entraîne une kératite herpétique dendritique au deuxième jour post-infection (PI).

Chaque groupe, constitué de 8 souris reçoit des traitements différents :

Un groupe reçoit l'administration orale d'ASP2151 à la dose de 100mg/kg tandis qu'un autre groupe reçoit l'administration de valaciclovir à 100mg/kg, et un autre groupe reçoit le véhicule (traitement administré 1fois/jour pendant 5jours).

Un groupe reçoit l'administration de gouttes oculaires contenant ASP 2151 à 0,3% ou à 0,03% ou le véhicule (traitement administré 5fois/jour pendant 5jours).

Un groupe reçoit l'administration de pommade contenant l'ASP2151 à 2% ou l'aciclovir à 3% ou le véhicule (traitement administré 3fois /jour pendant 5jours).

On relève ensuite les observations cliniques avec le score de kératite, ainsi qu'une mesure d'ADN de l'HSV, et on observe également la présence virale au niveau du ganglion trigéminal.

Voici les résultats :

1-Suppression de la kératite herpétique par le traitement oral d'ASP2151

On observe une diminution significative de la sévérité de la kératite dès le premier jour suivant l'administration orale d'ASP2151, soit à J3 PI, et l'on observe, de plus, une absence de signe clinique de kératite herpétique à J8. Chez la souris n'ayant pas reçu de traitement, la kératite a progressé et a atteint le score maximal à J5 PI.

Chez la souris traitée par ASP2151, il n'y a pas d'opacification de la cornée alors que ce symptôme est présent chez 51,7% des souris non traitées.

On analyse le ganglion trigéminal et on dose le nombre de copies d'ADN de l'HSV dans les différents groupes, à 3semaines PI.

On observe 3600 copies chez le groupe non traité contre 18 copies chez les souris traitées par ASP2151. L'administration orale d'ASP2151 diminue donc la transmission de l'HSV au niveau du ganglion.

L'inoculation d'HSV au niveau de la cornée entraîne le développement d'une encéphalite herpétique qui débute à 1 semaine PI et entraîne la mort.

Dans le groupe non traité, le nombre de souris diminue et atteint 40% à 3 semaines PI.

Dans le groupe traité par ASP2151, 100% des souris sont vivantes à 3 semaines PI.

2- Comparaison du traitement oral par ASP2151 et par valaciclovir

Les deux traitements oraux entraînent une diminution du score de la kératite herpétique entre J3 et J6 PI.

L'administration de valaciclovir entraîne une diminution du nombre de copies d'ADN, et ce nombre est divisé par 10 par rapport au groupe n'ayant reçu aucun traitement.

Mais l'ASP2151 diminue ce nombre de façon beaucoup plus importante, et on ne détecte plus d'ADN viral à J6 PI.

L'ASP2151 bloque la prolifération de l'herpès oculaire et a une efficacité supérieure au valaciclovir.

3- Supériorité de l'efficacité thérapeutique du traitement topique par ASP2151 par rapport à l'aciclovir

A raison de 5 applications/jour pendant 5 jours à compter de J2 PI, l'efficacité de l'aciclovir de l'ASP2151 semble similaire, si l'on se fie au score de la kératite herpétique.

Par contre, le nombre de copies d'ADN est significativement inférieur après traitement par ASP2151 par rapport à l'aciclovir.

On observe une efficacité des deux traitements dans la prévention de l'encéphalite herpétique, chez le groupe non traité, seulement 44,4% de souris sont survivantes à 2 semaines PI, les autres ont donc été atteintes d'encéphalite mortelle.

L'application locale d'une pommade à base d'ASP2151 augmente la survie puisque toutes les souris sont vivantes à 2 semaines PI.

4- Effet dose-dépendant du traitement topique par ASP2151

Les gouttes sont préférées car les pommades ophtalmiques entraînent une vision floue.

L'administration de gouttes d'ASP2151 diminue significativement le score de la kératite herpétique de façon dose-dépendante. L'effet thérapeutique est équivalent au traitement par voie orale pour une solution dosée à 3mg/mL.

On voit une diminution du nombre de copies d'ADN de HSV au niveau des larmes.

La diminution du nombre de copies d'ADN au niveau du ganglion après administration des gouttes oculaires est présente mais non significative et moins importante que lorsque le traitement est administré par voie orale.

Cependant, l'ASP2151 peut être utilisé sous forme de gouttes oculaires pour traiter la kératite herpétique.

En conclusion, l'ASP 2151 est un inhibiteur de l'hélicase-primase avec le plus grand pouvoir antiviral, la meilleure biodisponibilité et le meilleur effet antiviral in vitro. Les analogues nucléosidiques sont efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'apparition des symptômes alors que les HPIs sont très puissants et efficaces dans les cas où le traitement est initié plus tard ou lorsque la charge virale est très élevée.

La diminution du nombre de copies d'ADN au niveau du ganglion suggère que l'ASP2151 pourrait prévenir les infections latentes et les épisodes de réactivation.

Les HPIs apparaissent essentiels pour traiter les infections herpétiques sévères et notamment l'encéphalite herpétique.

L'action sur le complexe hélicase-primase présente une activité sur les virus devenus résistants aux analogues nucléosidiques, ce qui représente un atout et une nouvelle arme thérapeutique.

L'ASP2151 est le premier inhibiteur de l'hélicase-primase qui ait une efficacité non seulement sur HSV-1 et HSV-2 mais également sur le virus de la varicelle et du zona.

- Son efficacité dans le traitement de l'herpès oculaire, supérieure aux traitements actuellement sur le marché, et sa biodisponibilité permettant une

administration per os et en topique en font une arme thérapeutique très intéressante.

11.1.3 Action de l'amenamévir sur un virus herpès simplex isolé d'herpès génital

(D'après Katsumata *et al.*, 2012)

Dans cette étude, des souches virales sont isolées de lésions génitales de patients atteints d'herpès.

Ces patients ont été inclus dans une étude en double aveugle de phase II, ils ont reçu pendant 3 jours un traitement par valaciclovir (500mg 2fois par jour) ou ASP 2151(100, 200 ou 400mg 1fois/jour ou 1200mg en dose unique) contre placebo.

On isole 156 souches virales (dont 5 HSV-1 et 151 HSV-2).

On teste la sensibilité de ces souches virales à l'aciclovir et à l'ASP 2151, les résultats obtenus sont les suivants : la dose efficace pour inhiber 50% des souches est de 2,1 µg pour l'aciclovir et de 0,048µg pour l'ASP2151 pour l'HSV1 et de 3,2 µg pour l'aciclovir et de 0,069µg pour l'ASP2151 pour l'HSV-2.

Ce qui démontre la supériorité d'activité de l'ASP2151 sur les souches virales isolées.

Aucune souche résistante à l'aciclovir ou à l'ASP2151 n'a été détectée parmi les 156 souches isolées.

On teste ensuite la sensibilité des souches aux 2 agents antiviraux pour les souches ayant reçu ou non un traitement préalable par un antiviral durant 3jours.

Patients ayant reçu un placebo : n=26

Patients ayant reçu du valaciclovir : n=13

Patients ayant reçu ASP2151 (100, 200, 400 mg et 1200mg) : n=15, 16, 16 et 20 respectivement.

La sensibilité des souches à l'aciclovir n'a pas été altérée par un traitement préalable par valaciclovir, il n'y a pas de différences significatives avec le groupe placebo.

De même, la sensibilité des souches à l'aciclovir n'est pas altérée par un traitement préalable par ASP2151, ce qui démontre que l'ASP2151 ne sélectionne pas de souches résistantes à l'aciclovir.

La sensibilité des souches à l'ASP2151 est également comparable, qu'il y ait eu ou non un traitement antiviral antérieur.

Il n'existe pas de corrélation entre l'activité antivirale de l'ASP2151 et le temps d'exposition de la souche à la molécule, ce qui suggère qu'il ne peut pas y avoir d'émergence de résistances virales après un traitement de courte durée de récurrences génitales, par valaciclovir ou ASP2151.

Les souches résistantes à l'aciclovir sont une problématique importante chez les sujets immunodéprimés mais cette étude prouve que l'émergence de résistance dans une population immunocompétente est quasi inexistante.

Dans cette étude, toutes les souches d'HSV isolées étaient sensibles à l'ASP2151, et l'émergence de résistances à l'ASP2151 lors de traitements de courte durée semble très difficile chez les patients immunocompétents.

Néanmoins, d'autres investigations seraient nécessaires afin de montrer que l'ASP2151 ne peut entraîner la sélection de mutants résistants lors de traitements au long cours.

L'ASP2151 inhibe la réplication virale de manière plus efficace que l'aciclovir, et l'émergence de virus HSV résistants à cette molécule semble difficile dans des traitements de courte durée.

- Pas d'apparition de résistance à l'ASP2151 lors d'un traitement de courte durée
- Dose efficace 50 inférieure par rapport au valaciclovir

11.1.4 Activité antivirale de l'amenamévir sur HSV-1, HSV-2 et VZV

(D'après Chono *et al.*, 2010)

L'effet inhibiteur de l'ASP2151 sur l'activité enzymatique du complexe hélicase-primase est évalué grâce à un virus HSV-1 recombinant.

Pour évaluer l'effet sur la réplication d'ADN, on analyse l'ADN viral dans les cellules infectées par un herpesvirus (HSV, VZV et Cytomegalovirus).

Des analyses de séquence sont effectuées sur un VZV mutant résistant à l'ASP2151.

1- Activité antivirale sur VZV, HSV-1 et HSV-2

Le complexe hélicase-primase est constitué de trois activités enzymatiques:

- La sous unité UL-5 qui correspond à l'activité ADN hélicase et ATPase ADN dépendante
- La sous-unité UL-52 qui correspond à l'activité primase
- La sous-unité UL-8 ayant l'activité de cofacteur.

On utilise ici un complexe recombinant issu d'HSV-1 KOS, avec les sous-unités UL5-UL52-UL8.

Les résultats montrent que l'ASP2151 inhibe l'activité hélicase à des concentrations $\geq 0,1\mu\text{M}$.

L'activité primase est inhibée à des concentrations $\geq 0,03\mu\text{M}$.

L'activité ATP-ase est inhibée de façon dose-dépendante avec une $CE_{50} = 0,078\mu\text{M}$.

On effectue une comparaison entre l'efficacité de l'ASP2151 et l'efficacité de deux autres inhibiteurs de l'hélicase-primase (HPIs), BILS179BS, BAY57-1293.

Les résultats montrent que l'ASP2151 possède une activité similaire aux deux autres HPIs sur HSV-1 et HSV-2. Il est aussi efficace sur HSV-1, HSV-2 et VZV contrairement aux autres HPIs qui n'ont pas d'activité sur VZV.

L'activité de l'ASP-2151 est testée sur des VZV résistants à l'aciclovir, et l'on observe une efficacité de la molécule sur tous les VZV, sensibles à l'aciclovir (CE 50 = 0,038 μ M) et résistants à l'aciclovir (CE 50 = 1,3 μ M).

Par contre, aucune activité antivirale n'est observée sur le cytomegalovirus, le virus respiratoire syncytial, le virus influenza et le virus HIV-1 pour des concentrations \geq 25 μ M.

2- Effet inhibiteur sur la réplication d'ADN viral

L'activité enzymatique hélicase-primase est essentielle pour la réplication virale, et l'inhibition de l'initiation de la réplication d'ADN est le mécanisme d'action des IHPs.

Afin d'observer son efficacité, on mesure la quantité d'ADN viral dans les cellules infectées par le virus, exposées à l'ASP2151.

On observe que, à des concentrations d'ASP2151 \geq 0,03 μ M, il y a inhibition de la synthèse d'ADN viral chez VZV, HSV-1 et HSV-2.

Chez VZV, la quantité d'ADN viral diminue de façon dose-dépendante, avec une CI50 = 0,057 μ M pour l'ASP2151 et CI50 = 0,44 μ M pour l'aciclovir.

3- Analyse des séquences sur les VZV mutants résistants à l'ASP2151

On isole les VZV résistants à l'ASP2151, c'est-à-dire les VZV qui sont capables de réplication en présence d'ASP2151 à des concentrations \geq 60 μ M.

On observe trois acides aminés substitués par rapport au VZV sauvage, qui correspondent à une mutation au niveau du gène de l'hélicase et du gène de la primase.

4- Activité antivirale in vivo

L'activité antivirale in vivo est évaluée chez une souris infectée par HSV-1 au niveau cutané.

On évalue le score de la maladie, et la mortalité sur une période de 0 à 17 jours après l'infection.

L'administration d'ASP2151 et de valaciclovir par voie orale diminue de façon significative la mortalité à J 17 PI et le score de la maladie pour des doses \geq 1mg/kg 2fois/jour et de 10mg/kg 2fois/jour respectivement.

On observe DE50 (ASP2151) = 1,9mg/kg et DE50 (valaciclovir) = 27mg/kg.

L'ASP2151 est donc 14 fois plus efficace que le valaciclovir sur ce modèle de la souris.

- Activité de l'ASP2151 non seulement sur les HSV-1 et HSV-2 mais également sur le VZV
- Faible toxicité in vitro, administrable par voie orale et bien toléré chez la souris
- 14 fois plus efficace que le valaciclovir

11.2 Etude pharmacocinétique de l'amenamévir

(D'après katsumata *et al.*, 2013)

Dans cette étude, le but est de définir les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'ASP2151. Pour cela, on évalue le titre viral intradermique chez la souris traitée.

1- Activité antivirale in vitro

Pour inhiber la réplication virale, on observe :

EC50 (ASP2151) = 14ng/mL pour HSV-1

EC50 (ASP2151) = 30ng/mL pour HSV-2

Et : EC50 (aciclovir) = 29ng/mL pour HSV-1

EC50 (aciclovir) = 71ng/mL pour HSV-2

Les EC50 de l'ASP2151 sont significativement inférieures aux EC50 de l'aciclovir, ce qui démontre une activité supérieure.

2- Effet de l'ASP2151 sur le titre intradermique d'HSV-1

Cette étude est réalisée chez la souris infectée par HSV1 au niveau cutané.

Toutes les souris infectées par la souche HSV-1(WT51) et non traitées sont mortes à J6 post-infection(PI), alors que l'administration d'ASP2151 et de valaciclovir permet de réduire cette mortalité.

L'administration d'ASP2151 diminue la concentration virale de façon dose dépendante pour des concentrations de 3 à 30mg/kg/j. Par contre cette diminution de la charge virale est identique pour une concentration de 30mg/kg et plus, ce qui suggère que l'ASP2151 supprime la croissance virale de l'HSV-1 à la dose de 30mg/kg/j.

L'efficacité clinique de l'ASP2151 peut être considérée comme maximale lorsque l'on observe plus de croissance virale mais il est difficile de transposer les résultats de la souris à l'Homme, étant données les différences de métabolisation possibles d'une espèce à l'autre. Il faudrait pouvoir évaluer la concentration plasmatique d'ASP2151 nécessaire à la suppression de la croissance virale.

3- Etude de l'administration de doses répétées chez une souris infectée par HSV-1

On observe l'absence de lésions chez les souris traitées par :

30 et 100mg/kg/j avec administration toutes les 24h

10,30 et 100mg/kg/j avec administration toutes les 12h

30 et 100mg/kg/j avec administration toutes les 8h

L'efficacité maximale est obtenue chez les souris traitées par 100mg/kg/j toutes les 12h et 30 ou 100mg/kg/j toutes les 8h.

Ces résultats suggèrent que l'administration de la dose en prises divisées est plus efficace que l'administration de la dose en une seule fois par jour.

La concentration plasmatique pour diminuer la concentration intradermique de virus HSV-1 est évaluée à 100ng/mL.

La concentration minimale pour supprimer la croissance virale est d'environ 10ng/mL et l'on observe une meilleure efficacité lorsque la dose est administrée en trois prises par jour, soit toutes les 8h.

Nous observons que la liaison aux protéines sériques de l'ASP2151 est similaire chez la souris (77%) et chez l'Homme (75%), et nous pouvons supposer que la concentration dans la peau peut également être transposée (reste à démontrer).

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'aciclovir et du valaciclovir ont d'ailleurs été étudiés en premier lieu chez la souris, montrant des résultats similaires chez l'Homme.

On observe que l'ASP2151 inhibe la réplication virale chez l'HSV-1 avec $EC_{50} = 14\text{ng/mL}$ contre $EC_{50}=30\text{ng/mL}$ chez HSV-2 et VZV.

Ces résultats suggèrent que la dose d'ASP2151 doit être 2fois supérieure pour traiter HSV-2 et VZV que pour traiter HSV-1.

Ayant définie la concentration plasmatique de 100ng/mL afin de stopper la réplication de HSV-1, on estime alors que la concentration plasmatique pour traiter l'herpès simplex et le zona serait de 200ng/mL .

- Meilleure efficacité lorsque la dose est fractionnée (toutes les 8h) plutôt qu'une dose unique par jour
- $DE_{50} = 30\text{mg/kg/jour}$
- Liaison aux protéines sériques identique chez l'Homme (75%) et la souris (77%)
- Plus efficace sur HSV-1 que sur HSV-2 et VZV

11.3 Etude des résistances virales à l'amanamevir

11.3.1 Caractérisation des résistances virales de l'herpès à l'amenamevir

(D'après Chono *et al.*, 2012)

On sait que l'ASP2151 est actif sur HSV-1, HSV-2 et VZV.

Chez les virus résistants, on observe une substitution de paires de bases entraînant la modification d'acides aminés dans le site de l'hélicase-primase.

Cette substitution porte au niveau de l'UL5, gène de l'hélicase ou au niveau de UL52, gène de la primase. Le complexe hélicase primase est constitué de trois sous-unités :

- UL5 codant l'hélicase
- UL52 codant la primase

➤ UL8 codant le cofacteur.

Ici, pour analyser l'effet des mutations au niveau des acides aminés du site hélicase et du site primase, on caractérise les HSV-1 et HSV-2 résistants à l'ASP2151 par analyse de séquences, pathogénécité et tests de sensibilité.

On sélectionne les mutants résistants, et on procède au séquençage de l'ADN du gène UL5 et UL52, puis, après amplification par PCR, les substitutions d'acides aminés sont analysées.

Résultats :

1- Séquençage

Chez HSV-1 résistants, la substitution de paires de bases entraîne un changement d'acide aminé au niveau du site UL5 (hélicase) et UL52 (primase).

Chez HSV-2 résistants, on n'observe pas de substitution au niveau du site UL52 mais uniquement au niveau du site UL5.

Les souches HSV-1 résistantes sont moins sensibles à l'ASP2151 que les souches HSV-2, car elles possèdent 2 mutations.

2- Croissance virale

Les HSV-1 mutants résistants ont une croissance moindre par rapport à une souche HSV-1 parentale, par contre, les HSV-2 mutants résistants ont une croissance similaire à une souche HSV-2 parentale.

3- Pathogénécité

Les souris infectées par HSV-1 mutants résistants ne développent pas de lésions cutanées alors que l'infection par HSV-1 parental entraîne l'apparition de telles lésions chez 8 souris sur 10.

Cela signifie que les HSV-1 mutants résistants ont une pathogénécité atténuée par rapport aux souches parentales.

4- Fréquence des mutants résistants chez HSV-1 et HSV-2 sauvages

On observe beaucoup moins de résistance naturelle vis-à-vis de l'ASP2151 que vis-à-vis de l'aciclovir.

L'étude démontre que les mutations au niveau du complexe hélicase-primase chez les virus mutants résistants diminuent la croissance et la pathogénécité de ces virus. Par contre, ceux-ci conservent une sensibilité identique vis-à-vis des autres agents anti-herpétiques.

Les mutations au niveau du site de la primase contribuent à l'acquisition d'une résistance à l'ASP-2151.

Ce qui signifie que l'ASP2151 interagit non seulement avec l'hélicase mais également avec la primase.

Parce que l'hélicase primase est essentielle à la réplication de l'ADN de l'HSV, les HSV mutants déficients en hélicase, primase ou cofacteur, résistants à l'ASP2151 ne peuvent pas exister.

Les HSV variants résistants, moins sensibles à l'ASP2151 peuvent émerger mais ne pourront pas représenter la majorité des virus de la population.

- Mutants résistants à l'ASP2151 ont une croissance plus faible et sont moins pathogènes

11.4 Etude de la synergie d'activité amenamevir + analogue nucléosidique

11.4.1 Activité synergique de l'amenamevir avec les analogues nucléosidiques chez HSV-1, HSV-2 et VZV

(D'après Chono *et al.*, 2013)

On étudie ici l'effet de deux molécules associées, l'ASP2151 associé à un analogue nucléosidique, aciclovir (ACV), penciclovir (PCV) ou vidarabine (VDB) chez des souris avec infection cutanée zostériforme.

1- Susceptibilité in vitro

On isole deux souches virales HSV-2, une isolée de lésion génitale sensible à l'aciclovir et une isolée d'un panaris résistante à l'aciclovir.

On observe les EC50 de l'ASP2151 et de l'ACV sur HSV-1, HSV-2 et VZV sensibles ou résistants à l'ACV.

Les CE50 de l'ACV sont supérieures chez les souches virales résistantes à l'ACV que chez les souches sensibles (sans surprise).

Pour l'ASP2151, les EC50 sont similaires chez les virus résistants ou sensibles à l'ACV.

2- Activité de l'ASP2151 in vitro, combiné à l'ACV

On observe que l'association de l'ASP2151 et de l'ACV chez les virus HSV-1, HSV-2 et VZV sensibles à l'ACV montre une synergie d'activité. De plus, on n'observe pas d'effet cytotoxique en monothérapie ou en association de l'ASP2151 aux concentrations efficaces pour inhiber la croissance virale.

La réponse est identique, on observe une synergie d'activité avec toutes les molécules testées, et chez tous les virus testés, à savoir, en association avec ACV, PCV ou VDB, chez HSV-2, VZV excepté l'association ASP2151 et VDB chez HSV-2 qui ne montre pas de synergie mais simplement des effets additifs.

La toxicité est également évaluée, il n'y a pas de cytotoxicité synergique aux concentrations étudiées soit ASP2151 (1 μ M), et ACV (200 μ M), PCV (200 μ M) et VDB (200 μ M).

3- Association de traitement ASP2151 et VACV chez une souris infectée par HSV-1

L'effet thérapeutique combiné de ces deux molécules est étudié chez une souris atteinte d'infection cutanée zostériforme.

On administre ASP2151 1mg/kg 2 fois/jour en monothérapie, la différence avec le groupe traité par véhicule n'est pas significative (P=0,191).

ASP2151 diminue le score de la maladie de 68% à la dose de 3mg/kg 2fois/jour (P = 0,0015) et de 100% à la dose de 10mg/kg 2fois/jour (P<0,001).

VACV diminue le score de la maladie de 42% à la dose de 10mg/kg 2fois/jour (P<0,05) et de 52% à la dose de 30mg/kg 2fois/jour (P=0,015).

L'association des deux molécules avec VACV à 10mg/kg et ASP2151 à 1mg/kg n'entraîne pas de différence significative par rapport à l'administration de VACV seul à 10mg/kg.

Par contre l'association de VACV 10mg/kg et ASP2151 3mg/kg réduit le score de la maladie de 75% (P=0,014), et l'association VACV 10mg/kg et ASP2151 10mg/kg réduit de 100% (P=0,0009).

Le traitement combiné ASP2151 avec un analogue nucléosidique permet d'avoir une efficacité à la fois sur l'activité hélicase-primase et sur la polymérisation d'ADN donc sur la réplication d'ADN.

Ces études permettent de voir que l'association thérapeutique permet d'inhiber de façon plus importante la réplication d'ADN viral, par rapport à un agent seul.

De plus, contrairement à l'ACV et au PCV, la VDB ne permet pas d'avoir un effet synergique lors de son association avec l'ASP2151, mais on observe des effets additifs et non un antagonisme.

Il faudrait aller plus loin dans les investigations pour être sûr que, à des doses supérieures à celles utilisées dans l'étude, on n'observe pas de cytotoxicité et de synergie de toxicité lors de l'association des molécules.

Cette étude démontre une synergie d'activité qui pourrait représenter une nouvelle approche thérapeutique au regard d'infections herpétiques mettant en jeu des virus résistants aux analogues nucléosidiques, et représenterait une thérapeutique plus efficace pour des infections graves telles que l'encéphalite ou le traitement chez un sujet immunodéprimé.

- Efficacité conservée sur les souches résistantes à l'aciclovir
- Synergie d'activité avec l'aciclovir et le penciclovir in vivo et in vitro
- Pas de synergie de cytotoxicité

11.5 Etudes sur des virus résistants à l'aciclovir

11.5.1 Efficacité de l'amenamévir sur des HSV-2 TK déficients

(D'après Himaki *et al.*, 2012)

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité de l'ASP2151 sur des souches clairement identifiées comme résistantes à l'aciclovir puisqu'elles sont TK déficientes et ne permettent donc pas la phosphorylation nécessaire à l'activité de l'aciclovir.

Il est important de démontrer une efficacité de l'ASP2151 sur ces souches résistantes afin de pouvoir envisager de nouvelles thérapeutiques.

On isole des souches virales d'HSV-2 de lésions d'organes génitaux (souches TK positives), et de panaris (souches TK déficientes) d'un même patient et ces deux souches, montrant une pathogénicité chez la souris, sont utilisées afin de démontrer l'efficacité d'ASP2151 et de l'aciclovir sur une souche virale TK-déficiente.

On étudie l'activité antivirale de l'ASP2151 et de l'aciclovir, *in vitro*, sur trois souches différentes d'HSV2 : une souche d'HSV 2 « sauvage », la souche isolée de la lésion génitale (TK positive) et la souche isolée de panaris (TK déficiente).

Voici les résultats :

La dose efficace 50 de l'aciclovir est similaire pour les deux premières souches (0,73 µg et 0,666µg respectivement), elle est très supérieure pour la souche TK déficiente (37,51 µg).

La dose efficace 50 de l'ASP2151 est identique pour les trois souches (0,022µg, 0,024µg et 0,018µg) respectivement pour les souches sauvages, TK positive et TK déficiente.

Ceci montre d'une part que l'ASP 2151 a une efficacité similaire à l'aciclovir sur les souches sauvage et TK positive mais à des doses 30 fois inférieures, et d'autre part que l'ASP 2151 a une efficacité similaire sur les souches qu'elles soient TK positive ou déficiente.

On étudie également l'efficacité de l'ASP 2151 in vivo, sur des souches TK déficiente et TK positive après infection du pavillon de l'oreille de la souris avec ces différentes souches isolées de lésion de panaris et d'herpès génital, respectivement.

On constitue trois groupes et on administre chez ces souris de l'ASP2151 (3mg/kg), du valaciclovir (30mg/kg) ou le véhicule.

Ces traitements sont administrés 2h avant l'infection et deux fois/jour pendant 8jours.

Après euthanasie des souris, on prélève les pavillons d'oreilles.

La perte de poids est significativement moins importante chez les souris traitées par ASP2151 contre véhicule.

Par contre il n'y a pas de différence significative entre les groupes ayant reçu valaciclovir ou ASP2151.

Le nombre de copies d'ADN détecté sur analyse des pavillons d'oreille montre :

-chez la souris infectée par HSV TK positive, il n'y a pas de différence significative entre le groupe traité par valaciclovir et le groupe traité par ASP2151, par contre le nombre de copies d'ADN détecté dans ces deux groupes est très inférieur à celui détecté dans le groupe ayant reçu le véhicule.

- Chez la souris infectée par HSV TK déficiente, le nombre de copies d'ADN détecté chez le groupe traité par ASP2151 est très inférieur à celui détecté dans les deux autres groupes. Le groupe traité par valaciclovir obtient des résultats similaires au groupe traité par véhicule.

Ce qui montre que l'ASP2151 est actif sur les souches d'HSV2 non seulement « sauvages » mais également sur les souches TK déficientes, résistantes au traitement par valaciclovir.

L'ASP2151 montre une efficacité in vivo chez la souris infectée par une souche d'HSV-2 TK déficiente, ce qui indique que l'ASP2151 pourrait représenter une alternative thérapeutique pour HSV et VZV résistants à l'aciclovir (TK déficients).

- Efficacité sur les souches d'HSV résistantes à l'aciclovir, TK déficientes in vivo et in vitro

12 Etudes du pritelivir

12.1 Sensibilité d'HSV-1 et HSV-2 isolés d'infections au pritelivir

(D'après Field *et al.*, 2013)

Grâce aux études précédentes, on sait que la CE 50 du pritelivir est d'environ 0,01 à 0,03 μM , et grâce à la méthode de réduction de plaques, on obtient en laboratoire une CE 50 = 0,05 μM . La sensibilité de l'HSV a été évaluée par la méthode de réduction sur plaques, et devient la méthode de référence pour évaluer la sensibilité d'un virus à un médicament.

- Méthode

On travaille dans cette étude avec des souches isolées sur des cultures de lésions obtenues par écouvillonnage chez des patients présentant un herpès génital entre 1998 et 2004.

En plus de ces isolats cliniques, on évalue l'effet du pritelivir sur une souche parente KOS, et sur 7 souches résistantes à l'aciclovir et au penciclovir.

Les souches KT1, KT2, KT3 et KT4 sont des souches présentant une mutation au niveau du gène de la thymidine-kinase alors que les souches KD1, KD2 et KD3 présentent une mutation au niveau du gène de l'ADN polymérase.

- Résultats

Sur les 59 isolats cliniques étudiés, tous se révèlent être sensibles au pritelivir.

27 isolats sont des HSV-1, et on observe une CE 50 (pritelivir) = 0,011-0,042 μM avec une moyenne de 0,026 μM alors que 32 isolats sont des HSV-2 et on observe une CE 50 (pritelivir) = 0,009-0,065 μM et une moyenne de 0,029 μM .

On observe une sensibilité de toutes les souches résistantes à l'ACV et au PCV, et ces 7 souches sont sensibles au pritelivir avec une CE 50 similaire à celle de la souche parente KOS.

- Pritelivir efficace sur les souches sauvages, et sur les souches résistantes au penciclovir et à l'aciclovir

12.2 Etude du Pritelivir dans l'infection à HSV-2

(D'après Wald *et al.*, 2014)

Le Pritelivir est un inhibiteur du complexe hélicase-primase qui inhibe l'activité virale in vitro et chez l'animal lors d'infection herpétique. Le pritelivir est actif in vitro sur les virus HSV-1 et HSV-2, y compris sur les virus résistants aux analogues nucléosidiques.

Dans les études chez l'animal, aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté et la demi-vie a été évaluée à plus de 80 heures.

Dans cette étude, on teste l'efficacité et la sécurité du pritelivir chez des malades atteints d'infection herpétique génitale à HSV-2, en administrant 4 dosages différents de pritelivir par voie orale.

- Méthode

On inclut dans l'étude 156 patients âgés de plus de 18ans séropositifs pour HSV-2 et présentant une histoire d'herpès génital.

Les patients inclus dans l'étude présentent de une à neuf poussées d'herpès génital par an. Les autres critères d'inclusion sont l'IMC qui doit être compris entre 18 et 35, l'utilisation d'un contraceptif, et des résultats normaux à l'issue des tests en laboratoire (électrocardiogramme, analyse d'urine).

Les autres critères d'exclusion sont : l'infection à VIH, hépatite B, ou hépatite C, la grossesse, l'immunosuppression, la prise de traitements inducteurs enzymatiques.

Durant l'étude, les patients ne devront pas recevoir d'autre traitement antiviral, ils ne devront pas consommer de pamplemousse, et ne devront pas prendre de traitement à base de quinine ou de produits contenant de la quinidine.

L'étude se déroule en double aveugle, contre placebo, à l'université de Washington.

Les 4 doses administrées sont :

- Une dose d'attaque de 20mg suivie par une dose de 5mg/jour
- Une dose d'attaque de 100mg suivie par une dose de 25mg/jour
- Une dose d'attaque de 300mg suivie par une dose de 75mg/jour
- Une dose de 400mg/semaine

Les administrations de pritelivir et de placebo se font bien sûr à la même cadence, pendant une période de 28jours.

Durant la période de l'étude, les patients subissent un prélèvement (écouvillonnage) de peau et de muqueuse génitale tous les jours, et ces prélèvements sont analysés une fois/semaine afin de détecter la présence d'HSV-2.

Les patients présentant une poussée herpétique durant l'étude doivent subir un examen clinique dans les 24 h suivants l'apparition des symptômes.

Les prélèvements sont analysés et la détection d'HSV-2 se fait par PCR.

Le résultat est considéré comme positif lorsque le nombre de copies d'ADN d'HSV-2 est supérieur à 5000/mL.

Pour les prélèvements s'avérant positifs, l'ADN est séquencé afin de détecter des mutations au niveau de l'UL5 et de l'UL52.

La fréquence de détection d'HSV-2 est définie comme le nombre de jours où le prélèvement s'avère positif divisé par le nombre total de prélèvements soit le nombre de jours de l'étude.

- Résultats

L'âge médian des patients est de 41ans. 67% sont des femmes et la plupart sont blanches. Sur les 156 participants au départ, 147 ont été jusqu'à la fin de l'étude.

Effet du pritelivir sur la charge virale

HSV a été détecté au moins une fois chez 56% des participants.

On détecte HSV-2 chez :

- 16,6% dans le groupe recevant le placebo
- 18,2% dans le groupe recevant 5mg/j
- 9,3% dans le groupe recevant 25mg/j

2,1% dans le groupe recevant 75mg/j
5,3% dans le groupe recevant 400mg/semaine

En comparaison au placebo, pritelivir diminue significativement la fréquence de la présence d'HSV au niveau de la muqueuse génitale et la quantité de virus détecté.

Cet effet du pritelivir est observé autant chez les hommes que chez les femmes.

Effet du pritelivir sur les lésions génitales

Pour évaluer l'effet du pritelivir sur les lésions génitales, on calcule le pourcentage de jours durant lesquels les participants présentent des lésions.

On observe des lésions :

9% des jours dans le groupe recevant le placebo
12,5% des jours dans le groupe recevant 5mg/j
3,5% des jours dans le groupe recevant 25mg/j
1,2% des jours dans le groupe recevant 75mg/j
1,2% des jours dans le groupe recevant 400mg/semaine

De plus, on observe :

12 épisodes de récurrences dans le groupe recevant le placebo
18 épisodes dans le groupe recevant 5mg/j
12 épisodes dans le groupe recevant 25mg/j
3 épisodes dans le groupe recevant 75mg/j
6 épisodes dans le groupe recevant 400mg/semaine

Le pritelivir diminue donc le nombre d'épisodes de récurrence herpétique.

Résistance virale

L'analyse de la résistance virale associée à une modification d'ADN sur les régions UL5 et UL52 montre 4 changements au niveau de l'UL5 chez 5 participants.

Parmi ces modifications, 3 sont synonymes (elles n'entraînent pas de modifications d'acides aminés), et une modification entraîne un changement d'acide aminé n'ayant pas d'incidence sur la fonctionnalité de l'UL5, ne pouvant donc être considéré comme une résistance au pritelivir.

On observe 2 modifications dans la séquence d'ADN de L'UL52, chez 2 participants, qui s'avèrent être synonymes.

Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'est survenu durant l'étude.

Un effet indésirable grave est survenu chez un patient recevant 25mg/j, qui a été hospitalisé deux semaines après l'étude pour une pancréatite mais l'histoire du patient révélait une pancréatite alcoolique antérieure et une consommation d'alcool toujours présente (ce qui met le pritelivir hors de cause).

Le nombre de jours où les patients ont présenté des nausées s'est révélé supérieur dans le groupe recevant 400mg/semaine (33jours) et dans le groupe recevant 5mg/j (44jours).

Trois participants ont reçu le traitement de manière discontinue, du fait d'effets indésirables :

Un patient recevant 5mg/j avec maux de tête, nausées, douleurs thoracique et dyspnée, un patient recevant 25mg/j avec suspicion de lupus érythémateux, un patient recevant 400mg/semaine avec anxiété.

- Discussion

Cette étude montre que le pritelivir réduit significativement la fréquence de la présence d'HSV au niveau génital, et diminue également les lésions, de façon dose-dépendante.

Le meilleur effet antiviral est observé à la dose de 75 mg/j, dose à laquelle la quantité de HSV-2 au niveau génital diminue de plus de 98%.

On observe également à cette dose la diminution du nombre de jours avec des lésions génitales, ce qui implique que le pritelivir diminue la fréquence des récurrences.

L'apparition de nausées n'est pas imputable au pritelivir (des nausées n'ont pas été observées lors d'études de phase I à des doses supérieures).

Le séquençage d'ADN sur les prélèvements avant et après le traitement ne montre pas d'émergence de résistance, même chez les participants recevant une faible dose.

Les études de développement des analogues nucléosidiques ont montré une réduction de la durée des épisodes de récurrence et les molécules actuellement sur le marché ont des bénéfices marginaux lorsqu'ils sont administrés après l'apparition des symptômes.

Cette étude montre que le pritelivir est efficace dans la suppression de la charge virale, et pour stopper le développement des lésions chez les patients atteints d'herpès génital.

D'autres études seront nécessaires afin d'évaluer les bénéfices cliniques dans le traitement de l'herpès génital, et pour établir une indication dans le traitement des infections à HSV sévères, ainsi que dans la prévention de la transmission sexuelle de ce virus.

Ce serait une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints d'herpès génital.

- Diminution de la présence d'HSV au niveau de la muqueuse génitale
- Diminution de la fréquence des récurrences
- Pas d'émergence de résistance (mutations synonymes ou sans incidence)
- Pas d'effet indésirable grave (chez 3 patients : maux de tête, nausées, douleur thoracique avec dyspnée, suspicion de lupus érythémateux, anxiété)

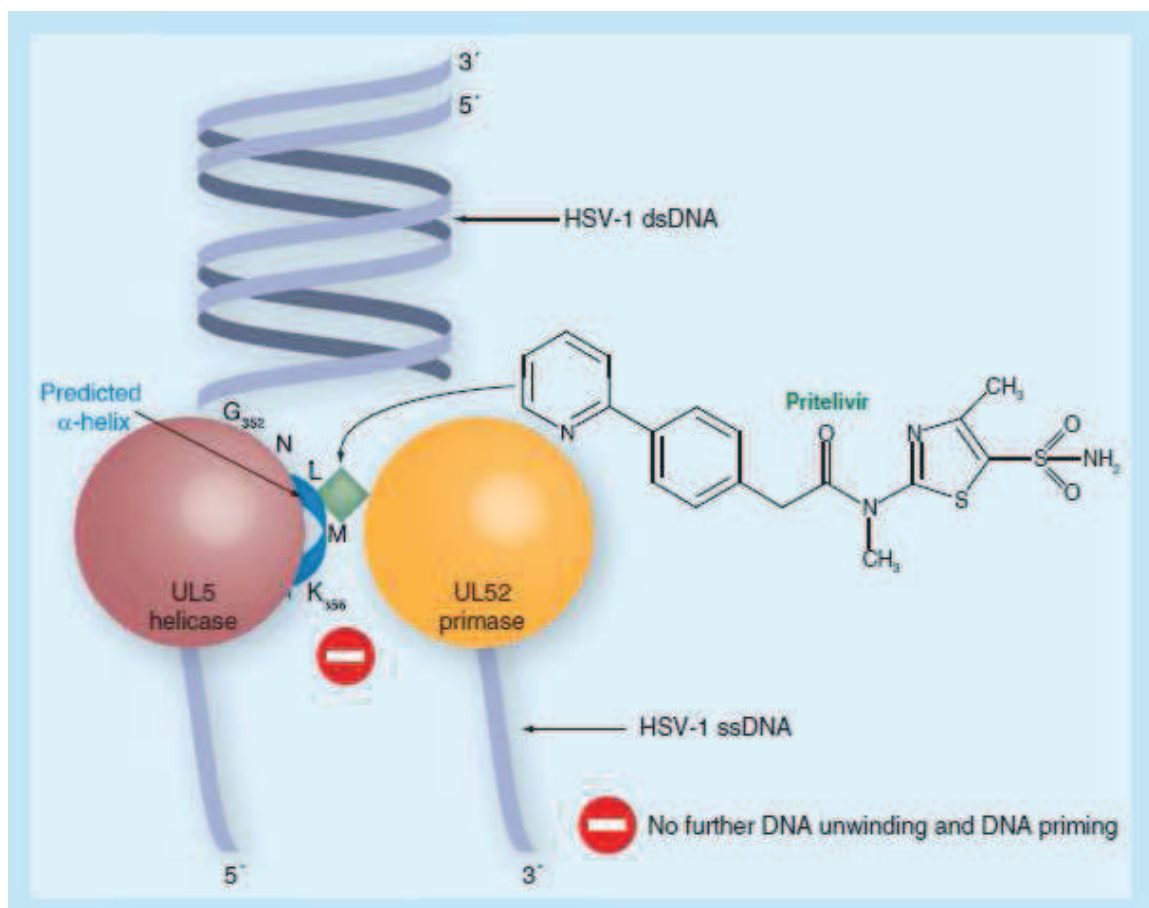


Figure 13 : Potentiel modèle d'interaction entre le pritelivir et le complexe hélicase primase de l'HSV-1

(D'après Biswas *et al.*, 2014)

13 Perspectives d'avenir

L'amenamevir et le pritelivir apparaissent comme des traitements plus puissants que les analogues nucléosidiques, qui restent actifs sur les virus HSV résistants à l'ACV.

L'amenamevir est un traitement actif sur les VZV résistants.

Après de nombreuses études, (test létal chez la souris, infections cutanées, kératite herpétique, herpès génital chez le cochon d'Inde), il ressort que les HPIs administrés par voie orale, en usage topique, ou en intrapéritonéal, sont plus efficaces que les analogues nucléosidiques dans la progression de l'infection, en diminuant les signes cliniques et la charge virale.

De plus, l'amenamevir montre un effet synergique avec le VACV et le PCV chez HSV et VZV in vitro.

Chez la souris, l'amenamevir a un effet additif avec le VACV chez HSV-2 et un effet synergique chez VZV.

La question aujourd'hui est : le pritelivir ou un autre HPI peut-il concurrencer la suprématie des analogues nucléosidiques dans le traitement ou la prévention de l'HSV ?

Cette classe des inhibiteurs de l'hélicase primase est la première à démontrer un pouvoir et une efficacité supérieurs aux traitements traditionnels depuis le foscarnet.

L'impact économique de telles recherches représente un frein au développement de ces traitements, c'est un obstacle majeur pour permettre à une nouvelle molécule de faire ses preuves aujourd'hui et de démontrer sa supériorité sur les médicaments existants.

Les recherches sur l'amenamevir ont été stoppées faute de moyens.

Les essais cliniques sur le pritelivir continuent, et cette molécule pourrait venir compléter les traitements actuels.

Le pritelivir présenterait de nombreux avantages, des prises moins fréquentes et une efficacité optimisée, pour la prévention des récurrences et une diminution de la charge virale.

L'amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'herpès est un enjeu qui semble primordial sur le plan humain, et un défi qui pourrait être relevé par ces nouvelles molécules. L'efficacité des inhibiteurs de l'hélicase primase sur les virus devenus résistants à l'aciclovir est un atout de taille.

En effet, si l'amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints d'herpès récidivant est à prendre à compte, il est primordial de trouver des traitements actifs et bien tolérés chez les patients dont le pronostic vital est engagé.

Les laboratoires doivent donc poursuivre leurs recherches et leurs études, afin d'apporter de nouvelles solutions et de nouvelles réponses face à un virus qui se développe et qui tend à résister.

Conclusion

La prise en charge du patient atteint d'herpès est une demande fréquente au comptoir des officines. Il est important que le pharmacien apporte des réponses, des conseils et un soutien psychologique à ces patients souvent honteux ou mal à l'aise, qui souffrent de symptômes gênants, douloureux et récidivants.

Le pharmacien doit s'investir dans cette mission d'éducation et surtout de prévention car l'herpès est une maladie mal connue de la population qui ignore souvent les conséquences possibles d'une infection et notamment la gravité de celle-ci chez certains patients fragiles.

Des moyens thérapeutiques existent afin de diminuer la symptomatologie, le pharmacien dispose d'ailleurs de nombreuses spécialités, visant toutes à favoriser une cicatrisation des lésions et limitant l'excrétion virale.

Mais le virus alterne des phases de latence durant lesquelles il échappe aux réponses immunitaires, avec des phases de réactivation durant lesquelles de nouvelles lésions apparaissent.

Il n'existe pas de traitement permettant d'éliminer le virus lorsqu'il est acquis par l'organisme mais la recherche se penche sur des traitements permettant de diminuer de façon plus radicale la symptomatologie, et l'excrétion virale, pouvant alors limiter les transmissions.

Il faut espérer que les recherches puissent se poursuivre et que les moyens nécessaires à leur mise en œuvre restent disponibles car c'est une large population qui pourrait bénéficier d'une amélioration de la qualité de vie, une large partie de la population à qui on ne peut aujourd'hui apporter que des solutions ponctuelles.

Bibliographie

Acura, www.acura-herpes.com, consulté le 20 mars 2014

Akhtar J., Shulka D., Viral entry mechanisms : cellular and viral mediators of herpes simplex virus entry, *FEBS Journal*, 2009, vol 276, 7228-7236

Antiviraux anti-herpétiques, www.sante.ujf-grenoble.fr consulté le 10 février 2014

Aurelian L., Wagner EK., Campadelli-Fiume G., Herpes simplex viruses, *Encyclopedia of virology*, London Academic Press, 1994, 587-626

Azwa A., Barton SE., Aspects of herpes simplex virus : a clinical review, *Journal of family planning & reproductive health care*, 2009, Vol 35, 237-242

Bessis D., *Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques*, éditions Springer-Verlag, 2008

Biran-Mucignat V., Ducrocq S., Lebas F., Baudon JJ., Gold F., Urgences infectieuses néonatales, *Antibiotiques*, 2004, vol 6, 223-228

Biswas S., Sukla S., Field J., Helicase primase inhibitors for herpes simplex virus : looking to the future of non-nucleoside inhibitors for treating herpes virus infections, *Future Med Chem*, 2014, vol 6(1), 45-55

Boutolleau D., Burrel S., Infections à cytomegalovirus humain en transplantation : diagnostic virologique et traitement antiviral, *Journal des anti-infectieux*, 2011, vol 13, 238-245

Campadelli-Fiume G., Cocchi F., Menotti L., Lopez M., The novel receptors that mediate the entry of herpes simplex viruses and animal alphaherpesviruses into cells, *Rev Med Virol*, 2000, vol 10, 305-319

CEDEF (Collège des Enseignants en Dermatologie de France), Infections à Herpes virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpes cutané et muqueux, *Annales de dermatologie et de Vénérologie*, 2012, vol 139

Chono K., Katsumata K., Kontani T., Kabayashi M., Sudo K., Yokota T. *et al.* (2010), ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against

varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, vol 65, 1733-1741

Chono K., Katsumata K., Kontani T., Shiraki K., Suzuki H., (2012), Characterization of virus strains resistant to the herpes virus helicase-primase inhibitor ASP2151 (Amenamevir), *Biochemical Pharmacology*, vol 84,459-467

Chono K., Katsumata K., Suzuki H., Shiraki K., (2013), Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus, *Antiviral research*, vol 97 154-160

Compeed, www.compeed.fr, consulté le 20 mars 2014

Corey L., Adams HG., Brown ZA., Holmes KK., Genital herpes simplex virus infections : clinical manifestations, course, and complications, *Ann Intern Med*, 1983, Vol 98, 958-972

Crumpacker CS., Schnipper LE., Marlowe SI., Kowalsy PN., Hershey BJ. , Levin MJ., Resistance to Antiviral Drugs of Herpes Simplex Virus Isolated from a patient treated with Acyclovir, *The New England Journal of Medicine*, 1982, Vol 306, 343-346

Danve-Szatanek C., Aymard M., Thouvenot D., Morfin F., Agius G., Bertin I., *et al*, Surveillance network for Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs : 3 years follow-up, *Journal of clinical Microbiology*, 2004, Vol 42, 242-249

Deback C., HurauxJM., Vaccination antiherpès simplex virus : perspectives, *La Revue de médecine Interne*, 2007, vol 28, 16-21

Denis F., *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*, Ed John Libbey Eurotext, 1999, 191-276

Field H-J, Huang M-L, Lay E-M, Mickleburgh I., Zimmermann H., Birkmann A., (2013), Baseline sensitivity of HSV-1 and HSV-2 clinical isolates and defined acyclovir-resistant strains to the helicase-primase inhibitor pritelivir, *Antiviral Research*, vol 100 297-299

Giner C. , M-L. Marotta, A-S. Vaneyck, A. Thiry, J-M. Foidart (2012), Le cas Clinique du mois Hépatite herpétique au 3ème trimestre de la grossesse, *Rev Med Liège* Vol 67,557-559

Goeb P., Pesoni D., *Huiles essentielles Guide d'utilisation*, éditions Ravintsara, 2010

HAS, Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues, www.has-sante.fr, consulté le 8 octobre 2013

Herpapaisyl, www.apaisyl.com, consulté le 20 mars 2014

Himaki T., Masui Y., Chono K., Daikoku T., Takemoto M., Haixia B., *et al.*, (2012), Efficacy of ASP2151, a helicase-primase inhibitor, against thymidine kinase-deficient herpes simplex virus type 2 infection in vitro and in vivo, *Antiviral Research*, vol 93 301-304

International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy : 2011, <http://ictvonline.org>, consulté le 15 Novembre 2013

Janier M., *Les maladies sexuellement transmissibles*, ed Elsevier Masson, 2009

Jeanblan A., Les plantes qui soignent : le cyprès fait disparaître les boutons de fièvre, www.lepoint.fr consulté le 20 mars 2014

Johnson DC., Baines JD., Herpesviruses remodel host membranes for virus egress, *Nature reviews Microbiology*, 2011, vol 9, 382-394

Katsumata K., Chono K., Sudo K., Shimizu Y., Kontani T., Suzuki H. (2011), Effect of ASP2151, a Herpesvirus Helicase-Primase Inhibitor, in a Guinea Pig Model of Genital Herpes, *Molecules* vol 16, 7210-7223

Katsumata K., Chono K., Kato K., Ohtsu Y., Takakura S., Kontani T. *et al.*, (2013), Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ASP2151, a Helicase-Primase Inhibitor, in a Murine Model of Herpes Simplex Virus Infection, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol 57 1339-1346

Katsumata K., Weinberg A., Chono K., Takakura S., Kontani T., Suzuki H. (2012), Susceptibility of Herpes Simplex Virus Isolated from Genital Herpes Lesions to ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol 56, 3587-3591

Kelly P., Koh J., Sexually transmitted infections in alleged sexual abuse of children and adolescents, *Journal of pediatrics and Child health*, 2006, Vol 42, 434-440

Kent JR., Kang W., Miller CG., Fraser NW., Herpes simplex virus latency-associated transcript gene function, *Journal of NeuroVirology*, 2003, vol 42, 434-440

Kimberlin DW., Neonatal herpes simplex infection, *Clinical Microbiology Reviews*, 2004, Vol 17, 1-13

Les virus du groupe Herpesviridae. Module « santé et environnement Maladies transmissibles ». www.microbes-edu.org/etudiant/herpes.html, consulté le 10 Avril 2014

Liesegang TJ., Biology and molecular aspects of herpes simplex and varicella-zoster virus infections, *Ophthalmology*, 1992, vol 99, 781-799

Lynch DP., Oral viral infections, *Clinics in Dermatology*, 2000, Vol 18, 619-628

Mac Dougall C., Guglielmo BJ., Pharmacokinetics of valaciclovir, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, Vol 53, 899-901

Malkin JE., Morand P., Malvy D., Ly TD., Chanzy B., De Labareyre C. *et al.*, Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population in France , *Sex Transm Infect*, 2002, vol 78, 201-203

Malvy D., Ezzedine K., Lançon F., Haliaoa B., Rezvani A., Bertrais S. *et al.*, Epidemiology of orofacial herpes simplex virus infections in the general population in France : results of the HERPIMAX study, *JEADV*, 2007, 1398-1403

Mammette A., *Virologie médicale*, Presses universitaires de Lyon, 2002, 485-543

Masson J-L., *L'homéopathie de A à Z*, éditions Marabout, 2003

Mécanisme d'action de l'aciclovir, www.chups.jussieu.fr consulté le 10 avril 2014

Michels, Anabile infection herpès, www.anabile.webethan consulté le 19 Août 2013

Nicolas JC., Le phénomène de latence chez les herpes virus, *Médecine et maladies infectieuses*, 1987, vol 17,604-608

Page CP., Curtis MJ., Sutter MC., Walker MJ., Hoffman BB., Pharmacologie intégrée, Ed De Boeck, 1999, 452

Pellet PE, Roizman B., The family herpesviridae : a brief introduction, *Field's Virology* , 5ème édition Philadelphia, 2007, 2479-2499

Précis de Phytothérapie, éditions Alpen, 2010

Pruszkowski A., Amoric JC., Bodemer C., De Prost Y., Dermatite atopique de l'enfant, *Encycl Med Chir*, éd Elsevier, 1999

Réplication de l'ADN, schéma général de la fourche de réplication de l'ADN, www.wikipedia.fr, consulté le 15 Mai 2014

Roizman B., Knipe DM., Whitley RJ., Herpes simplex viruses, *Fields' Virology*, Ed Philadelphia, 2007, 2501-2601

Sasaki S-I, Miyazaki D., Haruki T., Yamamoto Y., Kandori M., Yakura K., *et al.*(2013), Efficacy on herpes virus helicase-primase inhibitor, ASP 2151, for treating herpes simplex keratitis in mouse model, *Br J ophthalmol* vol 97, 498-503

Schéma des différents stades de l'infection par le virus Herpès Simplex. www.biodavidson.edu, consulté le 12 Avril 2014

Snoeck R., Antiviral therapy of herpes simplex, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2000, Vol 16, 157-159

Spear PG., Herpes simplex virus : receptors and ligands for cell entry, *Cellular Microbiology*, 2004, vol 6, 401-410

Taylor TJ., Brockman MA., McNamee EE., Knipe DM., Herpes simplex virus, *Frontiers in Bioscience*, 2002, 752-764

Tedder DG., Ashley R., Tyler KL., Levin MJ., Herpes simplex virus infections as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis, *Ann Intern Med*, 1994, Vol 121, 334-338

Thouvenot D., Najjioullah F., Morfin F., Aymard M., Lina B., Apport du laboratoire dans le diagnostic des infections à virus herpès simplex, *Virologie*, 1998, Vol 2, 451-457

Une plante utilisée dans la médecine traditionnelle pour guérir l'herpès, www.ladepeche.fr consulté le 15 avril 2014

V. Dupuch, N. Saroual, C. Aumeran, R. Pastourel, T. Mom, L. Gilain (2012), A propos d'un cas de paralysie des dilatateurs de la glotte associé à une primo-infection herpétique, *Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale* Vol 129, 309-311

Van Lint Al, Knipe DM, Herpesviruses, *The Desk Encyclopedia of Microbiology*, 2ème édition Oxford Elsevier, 2009, 107-112

Vander Straten M., Tyring SK., Mucocutaneous manifestations of viral diseases in children, *Clinics in Dermatology*,2002, Vol 20, 67-73

Vidal, www.vidal.fr consulté le 20 mars 2014

Wald A., Corey L., Timmler B., Magaret A, Warren T., Turing S. *et al.*,(2014), Helicase-Primase Inhibitor Pritelivir for HSV-2 Infection, *The New England journal of medicine*, vol 370 201-210

Whitley RJ., Kimberlin DW., Roizman B., Herpes simplex viruses, *Clin Infect Dis.*,1998, vol 26, 541-555

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



ROULLEAU Juliette

L'infection herpétique : état actuel des connaissances, innovation thérapeutique et conseils à l'officine

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 96 p.

RESUME

Les virus Herpès Simplex (HSV) sont des virus largement répandus dans la population générale puisque 2/3 de la population posséderait des anticorps anti-HSV.

Ces virus sont responsables de l'herpès labial appelé « bouton de fièvre », forme la plus connue, mais également d'infections génitales. On sous-estime trop souvent l'impact psychologique chez le patient atteint. Les infections sont le plus souvent bénignes chez le patient immunocompétent, mais elles peuvent s'avérer très graves chez le patient immunodéprimé ou chez le nouveau-né.

Le pharmacien a un rôle très important de prévention et d'éducation thérapeutique, son rôle de conseiller est essentiel chez un patient atteint d'herpès récidivant.

L'aciclovir représente le traitement de choix de ces infections aussi bien en curatif qu'en préventif, même s'il ne permet pas d'éradiquer le virus, qui alternera dans l'organisme entre latence et récurrence. Malheureusement, les virus développent une résistance à cette molécule, notamment chez les patients immunodéprimés, conduisant alors à une impasse thérapeutique.

Une nouvelle classe d'antiviraux est à l'étude, les inhibiteurs de l'hélicase primase. Deux molécules, l'amenamévir et le pritelivir, ont fait l'objet de nombreuses études, s'avérant plus efficaces que l'aciclovir sur la diminution de la charge virale et l'intensité des symptômes, et actifs sur les virus devenus résistants à l'aciclovir. Le pritelivir a récemment fait l'objet d'une étude clinique chez l'Homme, se révélant très encourageante. Les recherches doivent se poursuivre afin d'espérer commercialiser un traitement alternatif aux traitements actuels.

MOTS CLES : Herpès-infection-Aciclovir-Amenamévir-Pritelivir

JURY

Président : Mr CAPRON Roland, Professeur

Membres : Mr BOUNOURE Frédéric, Maître de Conférences

Mme COUTEL Flore, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 3 juin 2014

